SYNTHESEN PYRANANELLIERTER HETEROCYCLEN MIT TETRAHYDRO-3-PYRANON

Klaus Th. Wanner

Diss. München
1983

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544309_0004

SYNTHESEN PYRANANELLIERTER HETEROCYCLEN MIT TETRAHYDRO-3-PYRANON

Inaugural-Dissertation
der Fakultät für Chemie und Pharmazie der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Klaus Th. Wanner
aus Schrobenhausen

München 1983

1. Berichterstatter:	Prof. Dr. F. Eiden
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Th. Severin
Tag der mündlichen Prüfung:	28.2.1983

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung und unter Anleitung von

Herrn Professor Dr. F. Eiden

am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Ludwig-Maximilians-Universität München. Für die großzügige Unterstützung und stets wohlwollende Hilfe möchte ich Herrn Professor Dr. F. Eiden meinen herzlichen Dank aussprechen.

Ich danke Frau I. Stekker für die Anfertigung der NMR-Spektren und CHN-Analysen, Herrn Dr. H. Lerche und Frl. E. Visintainer für die Aufnahme der Massenspektren. Frau A. Kärtner und den Herren W. Streber und B. Wünsch danke ich für die Mitarbeit im Labor.

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Theoretischer Teil		Seite
1.	Einleitung	1
2.	Problemstellung	6
3.	Literatur zu Umsetzungen des Tetrahydro-3-pyranons und des heteroanalogen Tetrahydrothio-3-pyranons	7
4.	Darstellung von Tetrahydro-3-pyranon	8
5.	Reaktionen des 3-Tetrahydropyranons	16
5.1.	Umsetzung mit Aldehyden	16
5.2.	Umsetzung mit Aminocarbonylverbindungen	19
5.3.	Umsetzung mit Phenylhydrazinen (Indolsynthese nach Fischer)	26
6.	Enamine des 3-Tetrahydropyranons	29
6.1.	Darstellung, Struktur und Reaktivität	29
6.2.	Umsetzung des Enamingemischs 57 III mit aromatischen Aldehyden	37
6.3.1.	Umsetzungen des Enamingemischs 57 III mit Carbonsäurechloriden	42
6.3.2.	Umsetzung des Enamingemischs 57 III mit Diketen und Folgereaktionen	54
6.4.	Ringschlußreaktionen der Enamin-Acylierungsprodukte 64a, 64b, 64d und 66d	58
6.5.	Arylierung des Enamingemischs 57 I mit 2,4-Dinitrochlorbenzol	65
7.	Silylenolether des 3-Tetrahydropyranons	68
7.1.	Darstellung und Struktur	68

		Seite
7.2.	Umsetzungen des Silylenolethers Δ^3 101 mit Carbonylverbindungen - Aldoladdukte und Kondensationsprodukte	76
7.3.	Umsetzung der Aldoladdukte und Kondensationsprodukte	82
7.3.1.	Pyranochinolin durch Aldoladduktcyclisierung	82
7.3.2.	Cycloadditionen mit 4-Benzyliden-tetrahydro-3-pyranonen	84
7.4.	Acylierung des Silylenolethers Δ^3 101	89
7.4.1.	Kann man Silylenolether direkt acylieren?	89
7.4.2.	Acylierungen des (aus Δ^3 101 erzeugten) Lithiumenolats Δ^3 102; Synthese von 4-Acyl-3-pyranonen	90
7.5.	Cyclisierungsreaktionen der 4-Acyl-3-pyranone 115a-d, 116a und 121	98
7.6.	Synthese von 4-(o-Nitrophenylthio)-tetrahydropyranon-3 - Cyclisierung zu einem Benzothiazol	103
8.	Lithioenamine des Tetrahydropyran-3-cyclohexylimins	110
8.1.	Acylierung des Lithioenamins 140 mit Benzoesäureethylester	112
8.2.	Acylierung des Lithioenamins 140 mit Benzoesäuredimethylamid	115
8.3.	Umsetzungen des Lithioenamins 140 mit Carbonylverbindungen	116
8.4.	Die N-Protonierung von kinetisch wie thermodynamisch erzeugtem Lithioenamin 140	118
9.	2H-3(6H)-Pyranon als Synthesebaustein	121
10.	Zusammenfassung	125

Experimenteller Teil Seite

1. Formelverzeichnis 132
2. Allgemeine Angaben 139
3. Experimentelle Angaben 141
4. Literaturverzeichnis 197

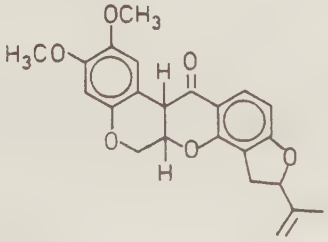
T H E O R E T I S C H E R T E I L

1. Einleitung

Pyranringe sind in vielen, auch phvsiologisch wirksamen Naturstoffen und synthetisch gewonnenen Verbindungen anzutreffen.

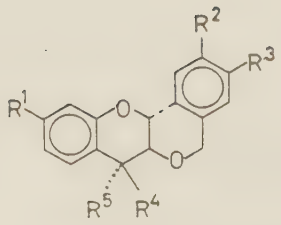
Rotenon (1) z.B., ein Isochromanochromanon, schon 1895 aus Lonchocarpus nicou isoliert[1], kann als Fisch- und Insektengift wirken und wird zur Bekämpfung von Mosquitos und zur Vernichtung von Mosquitolarven benützt. In pharmakologischen Prüfungen konnten für 1 cyctostatische und antivirale Eigenschaften nachgewiesen werden[2].

Im Zusammenhang mit Untersuchungen zur Wirkung von Rotenonen als Asthmamittel[3] wurden rotenonähnliche Chromanochromanone synthetisiert[4)5)].



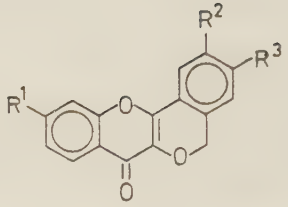
1

Bei strukturverwandten Isochromanochromanonen, den sogenannten Peltogynolen 2, Peltogynonen 3 und Peltogyninen 4, die u.a. aus dem Kernholz von Mimosaceen isoliert wurden[2)6)], hat man pharmakologische Eigenschaften bisher noch nicht gefunden.



2 R^4=H, R^5=OH

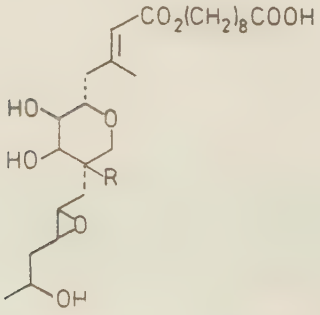
3 R^4, R^5= O



4

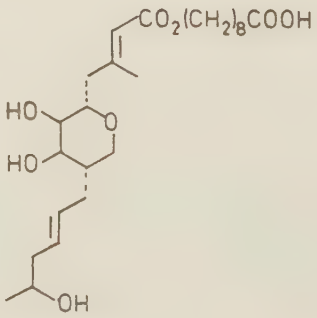
Als neue Klasse von Antibiotika sind die von Pseudomonas flourescens produzierten Pyranderivate 5, 6 und 7 von Interesse, die man Pseudomonate A (5), B (6) und C (7) genannt hat[7].
Der Patentliteratur zufolge wirkt Pseudomonat A (5) in vitro gegen Neisseria gonorrhoeae, Haemophilus influenzae und viele Mycoplasma-Arten[8]. 5 zeigt keine Kreuzresistenz mit anderen, gebräuchlichen Antibiotika und ist wirksam gegen Staphylococcus aureus[9].

Eine Totalsynthese von Pseudomonat C (7) und die Epoxidierung zu Pseudomonat A (5) wurden von Kozikowski et al. publiziert[9].



5 R=H

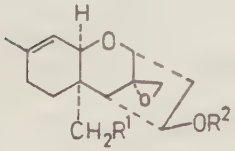
6 R=OH



7

Die sogenannten Trichothecene - das Trichodermol (8) das T-2-Toxin (9) und das Verucarrin A (10) - sind Pilzmetabolite mit zahlreichen biologischen Aktivitäten.
Verucarrin A (10) wirkt als Cytostatikum, bei anderen Trichothecenen z.B. dem T-2-Toxin (9) sind Hautirritationen nachgewiesen worden und wiederum andere Substanzen dieser Art sind starke Mycotoxine.

Als das aktive Zentrum der Trichothecene wird der Epoxypyranring angesehen. In diesem Zusammenhang wurden auch das synthetisch gewonnene Epoxypyran 11 und einfache Derivate auf ihre cytostatische Wirksamkeit untersucht; die Aktivität war jedoch gering[10].
Über Totalsynthesen des Trichodermols wurde berichtet, ebenso über Synthesen von Vorstufen und aromatischen Analogen[11].



8 $R^1 = R^2 = H$

9 $R^1 = O_2CCH_3$, $R^2 = COCH_3$

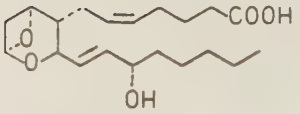
10 $R^1, R^2 = O_2CCHCH(CH_2)_2O_2C(CH=CH)_2CO$

11

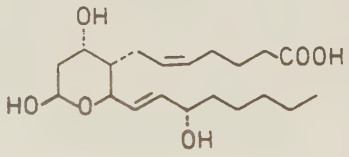
Samuelsson und Mitarbeiter fanden, daß das Thromboxan A_2 (TX A_2; 12), wiederum ein Pyranderivat, durch Blutplättchenmikrosomen aus Endoperoxiden erzeugt wird und rasch zum Thromboxan B_2 (TX B_2; 13) weiterreagiert.

TX A_2 (12) fördert die Blutplättchenaggration und die Kontraktion der glatten Arterienmuskulatur, TX B_2 (13) soll eine Rolle bei Antigen-Antikörperreaktionen spielen[12].
Das einfacher zugängliche TX B_2 (13) wurde von mehreren Arbeitsgruppen synthetisiert[13], TX A_2 (12) dagegen nur in Form von stabileren Kohlenstoffanalogen[14].

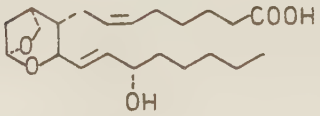
Ein stabiler TX A_2-Agonist ist das Pyranderivat 14, dessen Synthese kürzlich von Corey und Schaaf publiziert wurde[15].



12 TX A_2



13 TX B_2

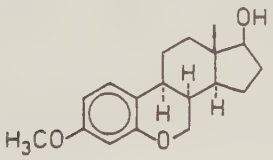


14

Seit einigen Jahren bemüht man sich zunehmend um die Darstellung heteroanaloger Steroide, da der Ersatz eines oder mehrerer C-Atome im Steroidgerüst durch Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff modifizierte biologische Eigenschaften zur Folge hat[16].

Als Beispiel sei das Ring-B-Oxasteroid 15 genannt,

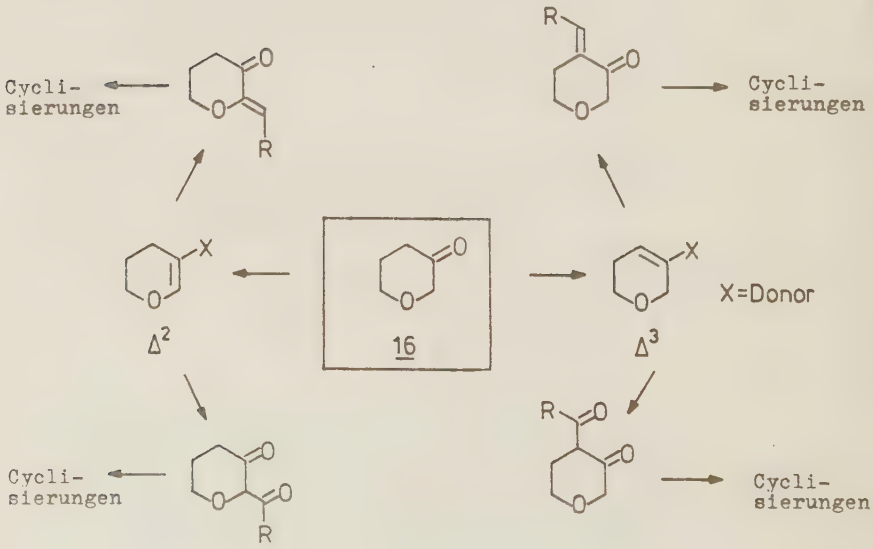
über dessen Totalsynthese von Smith, Douglas und Walk berichtet wurde. Im Tierversuch zeigt 15 blutlipidspiegel-senkende Eigenschaften bei nur geringer Aktivität im Mäuseuteruswachstumstest[17].



15

2. Problemstellung

Vom Tetrahydro-3-pyranon (16) ausgehend[18)19)20)] sollten Wege zum Aufbau pyrananellierter Heterocyclen gesucht werden, um sie dann auf ihre pharmakologischen Wirkungen zu prüfen. Der Schwerpunkt der Untersuchungen sollte bei Synthesen aktivierter Carbonyl-Derivate von 16 mit einer Doppelbindung in 2- oder 3-Stellung liegen, z.B. von Δ^2 oder Δ^3-Enaminen bzw. Enolethern; diese sollten dann über die Kondensation zu entsprechenden 2- oder 4-Acyl- bzw. Yliden-3-pyranonen zur Darstellung der anvisierten [2,3]- oder [3,4]-pyrananellierten Heterocyclen dienen.



3. Literatur zu Umsetzungen des Tetrahydro-3-pyranons und des heteroanalogen Tetrahydrothio-3-pyranons

Die meisten der bisher mit 16 durchgeführten Reaktionen beschränken sich auf die Carbonylgruppe: Grignard-Umsetzung[21], Wittig'sche Carbonyl-Olefinierung[22], reduktive Aminierung[23], Epoxid-Bildung[10)24] (mit Dimethylsulfoniummethylid); die nach Beckmann bzw. Neber durchgeführten Umlagerungen beziehen eine α-CH_2-Gruppe mit ein[25].

16

17

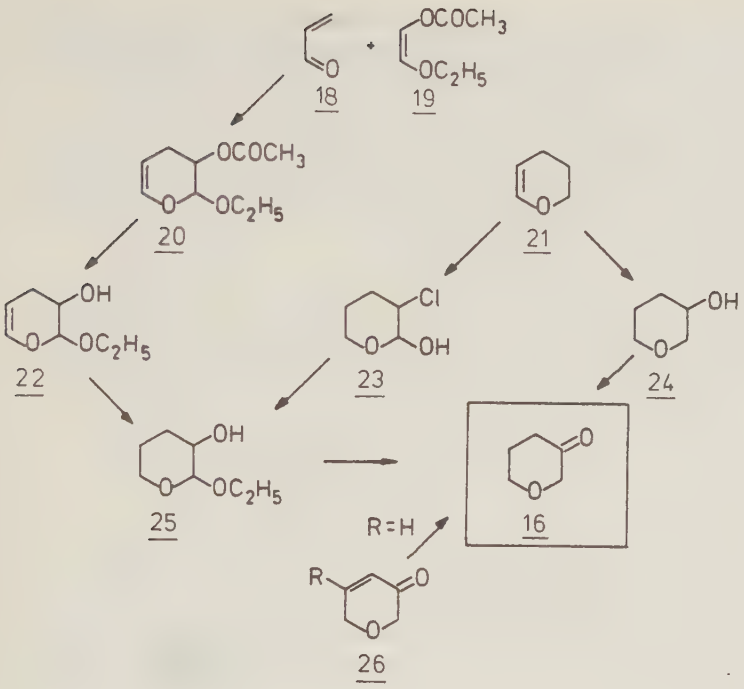
Beim 3-Thiopyranon 17 ist die Zahl der publizierten Reaktionen größer:
Während bei Synthesen von Chinolin-[26] oder Indol-Derivaten[26] (nach Friedländer bzw. Fischer), bei Kondensationen mit einem Furfural-Derivat[27] sowie Phenylsulfenylchlorid[28] und bei der Enaminbildung mit Pyrrolidin[29] die Reaktion in 2-Stellung erfolgen soll, wird berichtet, daß bei Mannichreaktionen[30] und bei der Umsetzung mit O-Phenylhydroxylamin[31] die 4-Stellung des Thiopyranonrings angegriffen wird.

4. Darstellung von Tetrahydro-3-pyranon

Zur Synthese der Titelverbindung 16 kann man - nach Literaturangaben - verschiedene Methoden verwenden, wobei man entweder vom leicht zugänglichen Dihydropyran (21) oder von offenkettigen Vorstufen ausgeht. Das zuletzt genannte Verfahren wurde von Alder[19] vorgeschlagen, der die Cycloaddition des cis-substituierten Enolethers 19 mit Acrolein (18) untersuchte und dabei das 2,3-disubstituierte Dihydropyran 20 erhielt. Die Verseifung mit methanolischer Kalilauge führte zum Acetal 22, anschließende katalytische Hydrierung lieferte das Tetrahydropyran 25, das dann durch pyrolytische Ethanolabspaltung in die Zielverbindung 16 überführt wurde. Dabei betrug die Gesamtausbeute 22 % (bezogen auf 19).
Die Darstellung des 2,3-disubstituierten Tetrahydropyrans 25 kann nach einem anderen Verfahren[18] auch vom Dihydropyran (21) ausgehend erfolgen:
So fällt 25 bereits nach Alkoholatbehandlung des Chlorhydrins 23 an, das aus 21 durch Hypochloridaddition gewonnen wird. Wie in der Alder'schen Synthese wird auch hier 25 durch Pyrrolyse in das Pyranon 16 überführt.
Gore[20], der ebenfalls vom Dihydropyran (21) ausgeht, beschreibt eine nur zweistufige Synthese von 16:

Danach führt Hydroborierung/Oxidation von 21 zu 24 und anschließende Jones-Oxidation zum 3-Pyranon (16).

Trotz der sehr unterschiedlichen Ausbeuteangaben verschiedener Autoren für die Hydroborierung[20)32)33] (26 - 74 %), schien mir der geringen Stufenzahl und der relativ einfachen Durchführbarkeit wegen dieses Verfahren auch für größere Ansätze geeignet.



Meine Versuche ergaben bei Verwendung einer gekauften Boran-THF-Lösung jedoch nur bescheidene Ausbeuten von 10 - 30 % 24.

Erst durch Einsatz einer nach[34)] frisch dargestellten BH_3-THF-Lösung[+)] gelang es, die Ausbeute auf 55 % zu steigern.

+) Ich danke Herrn Prof. Dr. H. Nöth für das Überlassen der BH_3-THF-Lösungen.

Die anschließende Oxidation mit Chromtrioxyd verläuft, wie von Gore[20] beschrieben, quantitativ. Bei der Aufarbeitung muß aber zur Vermeidung größerer Ausbeuteverluste die Wasserlöslichkeit von 16 berücksichtigt werden (siehe exp. Teil); die Ausbeute beträgt dann 66 %. 16 ließ sich also nach diesem Verfahren in genügend großen Mengen herstellen, jedoch machte eine - in der Literatur nur von Tarbell[35] erwähnte - Zersetzung von 16 Schwierigkeiten.

In einem einfachen Experiment ließ sich die Sauerstoffabhängigkeit dieser Zersetzung nachweisen. Dazu wurden 3 Proben von 16 unter Rühren dem Tageslicht ausgesetzt:

Probe 1 unter Luftzutritt
Probe 2 unter Luftzutritt + Hydrochinonzusatz
Probe 3 Luftausschluß, N_2-Begasung.

Bei Probe 1 war bereits nach wenigen Tagen dünnschichtchromatographisch ein deutlicher Abbau nachzuweisen.

Dagegen zeigten Probe 2 und 3 selbst nach 7 Tagen nur geringe Mengen an Zersetzungsprodukten. Zu diesem Zeitpunkt konnte in Probe 1 die Ausgangsverbindung kaum noch nachgewiesen werden (siehe Abb. 1).

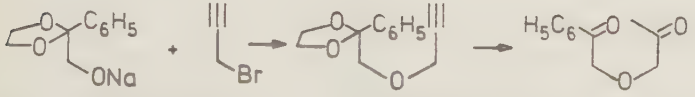
Abb. 1: DC der Proben 1 - 3;
LM = Ethylacetat : Methylenchlorid = 1 : 9;
Detektion: Vanillin/ Schwefelsäure

Wegen der Sauerstoffempfindlichkeit von 16 erfolgten Aufbewahrung und Reaktionen dieser Substanz stets unter Stickstoff.

Schließlich ist die Darstellung von 16 auch durch Hydrierung von 26a denkbar, vorausgesetzt diese Verbindung läßt sich ohne größere Schwierigkeiten gewinnen.

27 a R=H 26
b R=CH_3
c R=C_6H_5

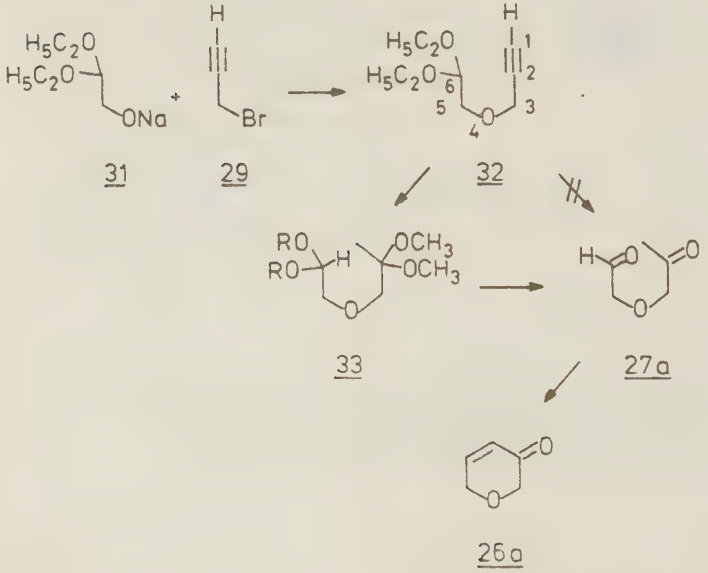
Nach Literaturangaben[36] lassen sich die Methyl- und Phenylderivate 26b und 26c durch intramolekulare Aldolkondensation aus den acyclischen Diketonen 27b und 27c darstellen. Ich versuchte nun, in Analogie dazu, zur Synthese von 26a den Aldehyd 27a (R = H) einzusetzen.



28 29 30 27c

Dieser (27a) sollte nach demselben Verfahren wie 27c (R = C_6H_5)[36] darstellbar sein. Dazu setzte ich das Natriumsalz 31 des Glykolaldehyddiethylacetals mit

Propargylbromid (29) um und erhielt den Ether 32 in 83 %iger Ausbeute. Im ^{1}H-NMR-Spektrum werden die Signale bei δ = 2,45 ppm (t, J = 2,3 Hz, 1H) und δ = 4,17 ppm (d, J = 2,3 Hz, 2H) durch den Propinteil des Moleküls verursacht, wie man aus den kleinen und gleichen Kopplungskonstanten ableiten kann. Aufgrund der chemischen Verschiebung und der Spinmultiplizität ist das Signal bei 4,17 ppm der 3-C CH_2-O-Gruppe, das Signal bei 2,45 ppm dem Propinproton zuzuordnen. Das bei 4,62 ppm liegende Signal (t, J = 5 Hz, 1H) wird durch das Acetal-CH (6-C) hervorgerufen. Durch Kopplung mit der benachbarten 5-C CH_2-Gruppe (deren Signal mit den CH_2-Gruppensignalen der Ethylreste bei δ = 3,33 - 3,87 ppm (6H) zu einem Multiplett zusammenfällt) ist es in ein Triplett aufgespalten. Es bleiben noch die Methylgruppen der Ethylreste zu erwähnen, die bei δ = 1,22 ppm (t, J = 7 Hz, 6H) absorbieren.



Beim Versuch, die C-C-Dreifachbindung von 32 in wäßriger Schwefelsäure unter Hg^{2+}-Katalyse zu hydratisieren, wurde sofort zu Reaktionsbeginn Quecksilber abgeschieden.
Da unter den angegebenen Reaktionsbedingungen eine Acetalspaltung anzunehmen ist, ist die Reduktion des Katalysators auf die freie Aldehydgruppe zurückzuführen. Dafür spricht auch, daß bei der Umsetzung von 32 in abs. Methanol die Reduktion des Katalysators ausblieb. Ohne 33 zu isolieren, versuchte ich die anschließende Ketalspaltung zur Dicarbonylverbindung 27a und Cyclisierung zu 26a mit einem sauren Katalysator (Ameisensäure) im Eintopfverfahren durchzuführen. Ich erhielt eine farblose Flüssigkeit.

Abb. 2: ^{1}H-NMR-Spektrum von 26a in $CDCl_3$

Aus zwei Olefinsignalen im ^{1}H-NMR bei δ = 6,10 ppm und δ = 7,12 ppm läßt sich zusammen mit einer CO-Bande im Infrarotspektrum bei 1690 cm^{-1} das Strukturelement eines α-β-ungesättigten Ketons ableiten. Wegen der Größe der vicinalen Kopplungskonstante ($J_{4,5}$ = 10,5 Hz) muß die vorliegende C-C-Doppelbindung cis-substituiert sein. Die Linien beider Olefinsignale sind durch zusätzliche Kopplungen (δ = 6,10 ppm, $J_{4,5}$ = 10,5 Hz, $J_{4,6}$ = ? Hz; δ = 7,12 ppm, $J_{4,5}$ = 10,5 Hz, $J_{5,6}$ = 3 Hz) mit einer CH_2-Gruppe, die bei δ = 4,35 ppm absorbiert, in Tripletts aufgespalten. Die chemische Verschiebung dieser CH_2-Gruppe, die ihrerseits durch die vicinale ($J_{5,6}$ = 3 Hz) und die Allylkopplung ($J_{4,6}$ = 2 Hz) mit den Olefinprotonen in ein Pseudotriplett aufspaltet, kann durch Sauerstoff als Substituent erklärt werden. Damit kann das Strukturfragment des α-β-ungesättigten Ketons um eine OCH_2-Gruppe zu $OCH_2CH{=}CH{-}(CO)$- ergänzt werden. Zusammen mit einem Singulett bei δ = 4,13 ppm (2H), das wegen der chemischen Verschiebung und fehlender Kopplung einer isolierten CH_2-Gruppe zwischen -O- und -CO- zuzuordnen ist, läßt sich daraus die Struktur des Pyranons 26a ableiten.

Bestätigen läßt sich diese Formulierung

- durch die katalytische Hydrierung der Doppelbindung (von 26a): Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff erhielt ich 16 (Ausbeute 30 % bez. auf 26a) und

- durch Kondensation mit 34a und 34b; dabei entstanden wie erwartet das Semicarbazon 35a (Ausbeute 49 %) und das Phenylhydrazon 35b (Ausbeute 57 %).

26a + 34a / 34b → 35a / 35b

a R=-$CONH_2$
b R=-C_6H_4-NO_2

Vollständigkeitshalber ist noch zu erwähnen, daß ich bei der Destillation von 26a noch eine weitere Verbindung isolieren konnte.

Das ^{1}H-NMR-Spektrum, der sich rasch gelbfärbenden Flüssigkeit, ist auffällig einfach:
Es besteht nur aus drei Singuletts bei δ = 9,70 ppm, δ = 4,22 ppm und δ = 2,15 ppm (Intensitäten 1 : 4 : 3). Aufgrund der chemischen Verschiebung kann das Signal bei δ = 9,70 ppm einem Aldehydproton, das bei 2,15 ppm einer Acetylgruppe zugeordnet werden. Die verbleibenden vier Protonen können von zwei chemisch sehr ähnlichen, an Sauerstoff gebundenen CH_2-Gruppen stammen. Diese Strukturmerkmale weist die offenkettige Vorstufe auf.

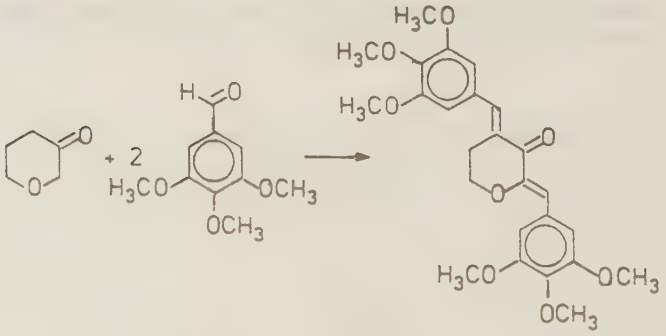
Für das Vorliegen dieser noch nicht beschriebenen Dicarbonylverbindung 27a sprechen auch Elementaranalysen und Massenspektrum.

5. Reaktionen des 3-Tetrahydropyranons

5.1. Umsetzung mit Aldehyden

Der erste Schritt zum Ziel hin - ausgehend vom 3-Pyranon möglichst regioselektiv 2,3- oder 3,4-pyrananellierte Heterocyclen zu gewinnen - sollte in einer gesteuerten Aldolreaktion in 2- oder 4-Stellung des Pyranons 16 bestehen.
Die Frage war, ob solche Umsetzungen durch Auswahl der Reaktionsbedingungen bzw. Einsatz bestimmter Katalysatoren zu beeinflussen sind.

Um bei Kondensationsversuchen das Auftreten einer Dibenzylidenverbindung leichter erkennen zu können, versuchte ich, eine solche Verbindung zu synthetisieren. Erfahrungsgemäß liefern cyclische Ketone wie z.B. Cyclopentanon oder Cyclohexanon mit Aldehyden und einem Alkalihydroxid als Katalysator vorwiegend die Dialkyliden- bzw. Diarylidenverbindungen[37].
Ich löste deshalb 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd 36 zusammen mit dem Keton 16 in Ethanol und versetzte mit ethanolischer Kalilauge. Bei dem nach 18 Stunden abgesaugten gelben Niederschlag handelt es sich um die Dibenzylidenverbindung 37, wie das ^{1}H-NMR-Spektrum zeigt.



16 36 37

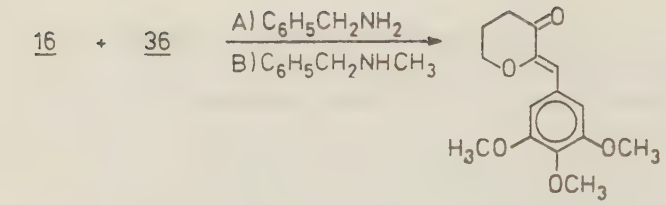
Während die 6 Methoxylgruppen beider Benzylidenreste bei δ = 3,95 ppm ein Singulett bilden, treten die Aromatensignale der 4-Benzylidengruppe bei δ = 6,76 ppm (s, 2H), die der 2-Benzylidengruppe bei δ = 7,15 ppm (s, 2H) auf. Durch den Enolethercharakter der exocyclischen Doppelbindung in 2-Stellung ist das zugehörige =CH-Signal mit δ = 6,80 ppm (s, 1H) deutlich gegenüber dem Signal der =CH-Gruppe in 4-Stellung (δ = 7,73 - 7,90 ppm, m, 2H) verschoben. Die Verbreiterung des zuletzt genannten Signals ist durch die Allylkopplung mit der 5-C CH_2-Gruppe des Pyranrings bedingt, die bei δ = 4,00 - 3,50 ppm (m, 2H) absorbiert. Die CH_2-Gruppe in 6-Stellung (in Nachbarschaft zum Sauerstoff) tritt bei δ = 4,35 ppm als Triplett (J = 6 Hz, 2H) auf.

Im allgemeinen können unter Alkalikatalyse monosubstituierte Cyclanone nur durch Umsetzung des Aldehyds mit mindestens dem sechsfachen der berechneten Menge des Ketons und unter besonderen Maßnahmen (z.B. Verdünnungsprinzip) synthetisiert werden[38].

Auf diese Methode wurde verzichtet, da die Ausbeuten häufig schlecht[38] sind und das Pyranon 16 für eine Rückgewinnung zu wenig stabil ist.

Deshalb untersuchte ich, ob es bei Einsatz annähernd stöchiometrischer Mengen 3-Pyranon/Aldehyd durch Wahl eines geeigneten Katalysators möglich ist, ein Monoylidenpyranon zu isolieren.

Dazu wurde eine Mischung aus dem Pyranon 16, Trimethoxybenzaldehyd 36 und Benzylamin als Katalysator in Benzol 28 Stunden erhitzt.



38

Nach dem Aufarbeiten in saurem Medium und anschließendem Kristallisieren erhielt ich hellgelbe Kristalle, deren ^{1}H-NMR-Spektrum sich deutlich von dem der disubstituierten Verbindung 37 unterscheidet:
Es treten nur die Signale einer Benzylidengruppe auf; die drei OCH_3-Gruppen absorbieren bei δ = 3,93 ppm (s, 9H), das Olefinproton bei δ = 6,63 ppm (s, 1H) und die Aromatenprotonen bei δ = 7,10 ppm (s, 2H). Ähnlich wie im Pyranon 16 selbst ist eine $OCH_2CH_2CH_2CO$-Gruppierung durch zwei Tripletts bei δ = 4,33 ppm (J = 5 Hz, 2H, OCH_2) und δ = 2,70 ppm (J = 6 Hz, 2H, CH_2CO) und durch ein Multiplett bei δ = 2,03 - 2,50 ppm (2H) zu erkennen.

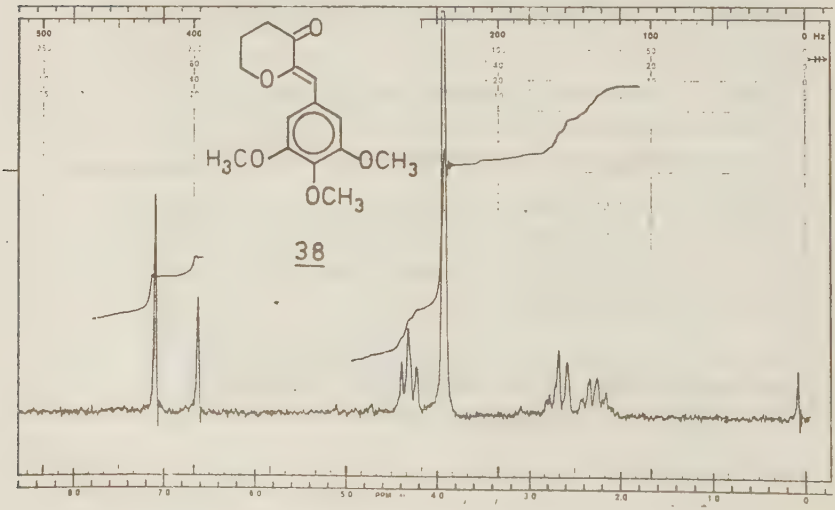


Abb. 3: ^{1}H-NMR-Spektrum von 38 in $CDCl_3$

Die Substitution muß deshalb in 2-Stellung des Pyranonrings unter Bildung von 38 (Ausbeute 24 %) erfolgt sein. IR- und Massenspektrum sowie Elementaranalysen bestätigen diese Struktur.
Auch bei Verwendung von Benzylmethylamin als Katalysator erhielt ich das 2-Benzylidenpyranon 38 (Ausbeute 23 %). Beide Ansätze wurden dünnschichtchromatographisch verfolgt. Dabei konnte ich neben nicht näher identifizierten Verbindungen nur geringe Mengen des Dikondensationsprodukts 37 feststellen.

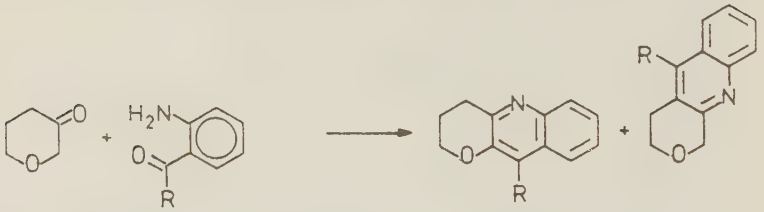
Mit dem Ziel, die Ausbeuten von 38 zu erhöhen, führte ich weitere Kondensationen unter anderen Bedingungen (z.B. Piperidinacetat in Benzol, HCl_g-Ethanol, $NaOH_{aqu}$-Benzol) durch. Diese waren aber bezüglich des Mengenverhältnisses Mono- : Disubstitutionsprodukt (38 : 37) weit weniger zufriedenstellend.

5.2. Umsetzung mit Aminocarbonylverbindungen

Bei der Darstellung des 2-Benzylidenpyranons 38 aus 16 und 36 bildete sich in unerwünschter Folgereaktion auch stets das disubstituierte Pyranon 37.

Setzt man Ketone mit o-Aminobenzaldehyd um, ist diese Folgereaktion nicht zu erwarten, da in einer Friedländercyclisierung[39] Chinolin entsteht. Mit unsymmetrischen (z.B. heterocyclischen) Ketonen kann die Reaktion zu zwei Produkten führen. Das ist aber nicht immer der Fall:
Bei der Umsetzung von N-Methylpiperidon-3[40] und 3-Thiopyranon[26] z.B. soll nur jeweils ein Kondensationsprodukt entstehen.
Deshalb untersuchte ich, ob die Umsetzung des Pyranons 16 mit o-Aminobenzaldehyd 39a bzw. mit Aminoketonen zum Aufbau von Pyranochinolinen geeignet ist, und ob sich bei den gewählten Bedingungen eine Regioselektivität feststellen läßt.

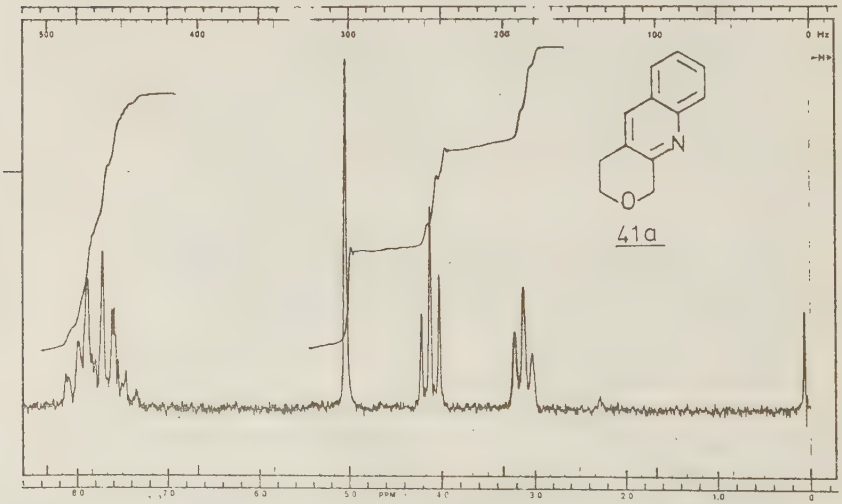
Dazu setzte ich o-Aminobenzaldehyd (39a) mit 16 in ethanolischer Kalilauge um.



16 39 a,b,c 40 a,b,c 41 a,b,c

a R= H
b R= C_6H_5
c R= CH_3

Ich erhielt ein Produkt in Form farbloser Kristalle.



41a

Abb. 4: ^{1}H-NMR-Spektrum von 41a in $CDCl_3$

Die beiden Tripletts im ^{1}H-NMR-Spektrum (δ = 4,13 ppm, J = 5,5 Hz, 2H; δ = 3,11 ppm, J = 5,5 Hz, 2H) sprechen für das Vorliegen einer isolierten CH_2CH_2-Gruppierung. Neben einem Singulett bei δ = 5,06 ppm (2H), daß gegenüber der isolierten Methylengruppe (2-C) des Pyranons 16 deutlich tieffeldverschoben ist, ist nur noch ein Multiplett bei δ = 7,30 - 8,16 ppm für 5 aromatische Protonen zu finden. Im IR fehlt die Absorption der Carbonylgruppe bei 1720 cm^{-1} und im ^{1}H-NMR-Spektrum fehlen die Protonen der 4-C-Methylengruppe des Pyranrings. Der Ringschluß muß deshalb in 3,4-Stellung des Pyranons zum Pyrano [3,4-b] chinolin 41a erfolgt sein. Auch Massenspektrum und Analysen passen gut zu dieser Struktur.

Die Ausbeute von 41a betrug nach Kristallisation 38 %. Ob dabei das [3,2-b]-Isomer 40a mitentstanden war (und wenn, in welcher Relation zu 41a) war noch zu untersuchen.

Ich wiederholte deshalb den Versuch, um das ^{1}H-NMR-Spektrum des Rohprodukts zu messen. Der Nachweis von 40a, das tatsächlich neben 41a im Verhältnis 1 : 4 entstanden war, gelang mir durch Vergleich mit dem ^{1}H-NMR-Spektrum einer authentischen Probe+). Die Gesamtausbeute betrug 97 %.

Um festzustellen, ob Umsetzungen anderer Aminoketone mit 16 in vergleichbarer Orientierung verlaufen, setzte ich 16 mit o-Aminobenzophenon 39b um.

Da jedoch der Einsatz von ethanolischer Kalilauge, selbst nach 12 Stunden rückfließendem Erhitzen, nicht zu einer erkennbaren Reaktion führte, verwendete ich

---

+) 40a ließ sich durch Umsetzung von 57 III mit 39a gewinnen (siehe Seite 40).

Kaliumhydrid als Kondensationsmittel. Nach der Aufarbeitung erhielt ich hellgelbe Kristalle.

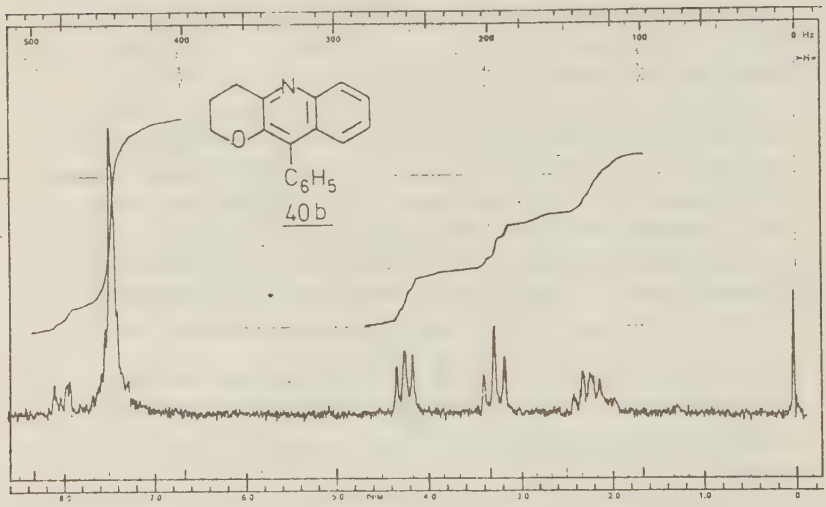


Abb. 5: ^{1}H-NMR-Spektrum von 40b in $CDCl_3$

Das ^{1}H-NMR-Spektrum weist zwar wie bei 41a zwei Tripletts (δ = 4,26 ppm, J = 5 Hz, 2H; δ = 3,28 ppm, J = 6,7 Hz, 2H) auf, aber mit unterschiedlicher Kopplungskonstante. Die zugehörigen Methylengruppen können deshalb nicht benachbart sein. Die Kopplung wird vielmehr durch eine weitere, dazwischen befindliche Methylengruppe hervorgerufen, die bei δ = 1,93 - 2,46 ppm (2H) als Multiplett auftritt.

Eine Anellierung zum Pyranochinolin konnte demnach nur in 2,3-Stellung des Pyranrings erfolgt sein, da die CH_2-Gruppe der 4-Stellung in der $-CH_2CH_2CH_2$-Gruppe nachweisbar ist. 8 Aromatenprotonen bei δ = 7,25 - 7,70 ppm (m) zusammen mit einem weiteren Proton bei

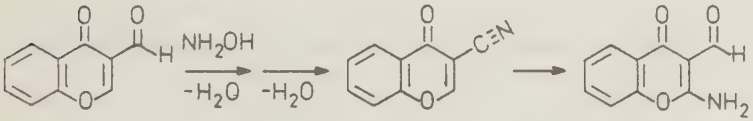
δ = 7,90 - 8,17 ppm (m), dessen chemische Verschiebung typisch für ein Proton in 8-Stellung des Chinolinrings ist, bestätigen den Ringschluß zum Pyrano [3,2-b]-chinolin 40b (Ausbeute 61 %).

Da die Umsetzung von 16 mit o-Aminobenzaldehyd (39a) unter KOH-Katalyse überwiegend zu 41a, einem Chinolin mit entgegengesetzter Orientierung geführt hatte, untersuchte ich den Einfluß des basischen Kondensationsmittels auf die Orientierung der Cyclisierung am Pyranring. Ich führte die Kondensation von 16 mit 39a erneut durch, aber mit Kaliumhydrid anstelle von ethanolischer Kalilauge. Ich konnte jedoch keinen Unterschied in der Isomerenzusammensetzung gegenüber dem mit KOH-katalysierten Versuch feststellen. Dem Dünnschichtchromatogramm zufolge war wieder überwiegend 41a entstanden.

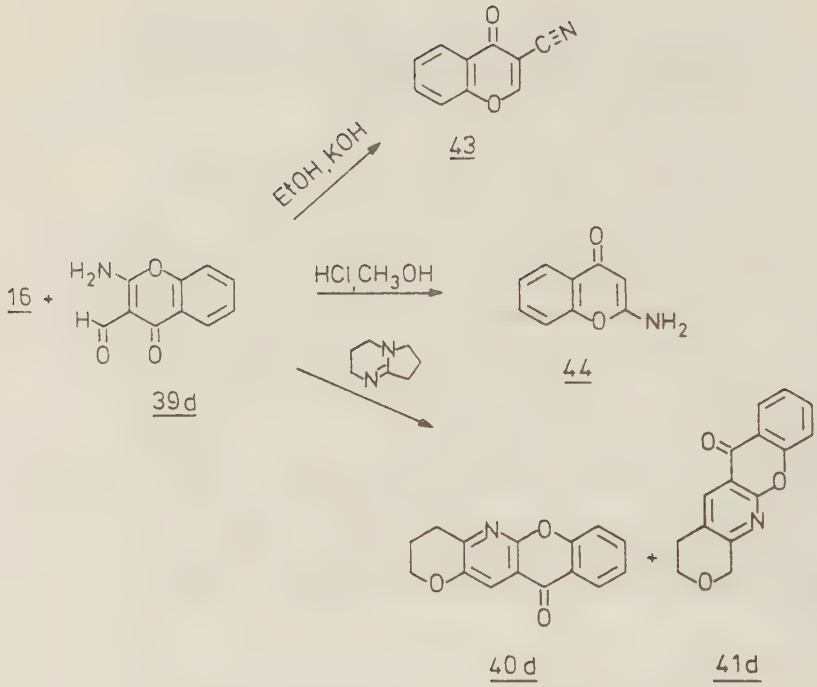
Um den Anwendungsbereich dieser Chinolinsynthese zu erproben, führte ich weitere Kondensationen mit o-Aminoacetophenon (39c) und 2-Amino-3-formylchromon+) (39d) durch.

Die Umsetzung von 16 mit o-Aminoacetophenon (39c) führte nach Destillation und dickschichtchromatographischer Trennung zu den beiden Isomeren 40c und 41c in 37 bzw. 25 %iger Ausbeute. Die Substanzen ließen sich durch ^{1}H-NMR-Spektrum, IR, MS und Elementaranalysen (40c als Hydrochlorid) charakterisieren.

+) 39d wurde nach Literaturangaben aus 3-Formylchromon (42) und Hydroxylamin sowie anschließendem Erwärmen mit NaOH dargestellt[41)42)].



42 43 39d



Den ersten Kondensationsversuch von 2-Amino-3-formylchromon (39d) mit 16 führte ich wie bei der Reaktion mit o-Aminobenzaldehyd mit ethanolischer Kalilauge durch. Das ^{1}H-NMR-Spektrum der so gewonnenen Verbindung zeigt keine Signale, die zum Pyranring passen. Überraschenderweise war unter Umkehrung+) der Bildungsreaktion++) aus 39d wieder das Nitril 43 entstanden (Ausbeute 52 %).

+) 43 entstand auch, wenn 39d ausschließlich mit ethanolischer Kalilauge behandelt wurde. Die isolierte Verbindung war mit dem beschriebenen[42] Nitril 43 identisch.

++) siehe Fußnote Seite 23.

Auch mit CH_3OH/HCl als Kondensationsmittel setzte sich das 2-Amino-3-formylchromon 39d nicht mit dem Pyranon 16 um. Diesmal isolierte ich das bereits auch auf anderem Weg gewonnene[43] 2-Aminochromon 44.

Eine Kondensation des 2-Amino-3-formylchromons (39d) mit 16 konnte ich erst durch den Einsatz von 1,5-Diazabicylononen-5+) (DBN) erreichen.
Fraktionierte Kristallisation aus Ethanol lieferte bereits in der 1. Fraktion das reine Pyranochromonopyridin 41d in 13 %iger Ausbeute. Das ^{1}H-NMR-Spektrum weist neben den aromatischen Protonen (δ = 8,52 ppm, s, 1H; δ = 8,35 ppm, dd, J = 4/1 Hz, 1H; δ = 7,30 - 7,90 ppm, m, 3H) die für den 3,4-anellierten Pyranring typischen Signale, zwei Tripletts bei δ = 4,15 ppm (J = 5,5 Hz, 2H) und δ = 3,12 ppm (J = 5,5 Hz, 2H) und ein Singulett bei δ = 4,94 ppm (2H), auf.

Daß die Reaktion nicht regioselektiv verlaufen war, konnte ich anhand der 2. aus Ethanol gewonnenen Kristallfraktion (Ausbeute 8 %) feststellen. Darin liegen nach ^{1}H-NMR-Spektrum die Isomeren 40d und 41d in der Relation 1 : 2 vor. Nach DC-Untersuchung befand sich der größere Anteil von 40d noch in der Mutterlauge.

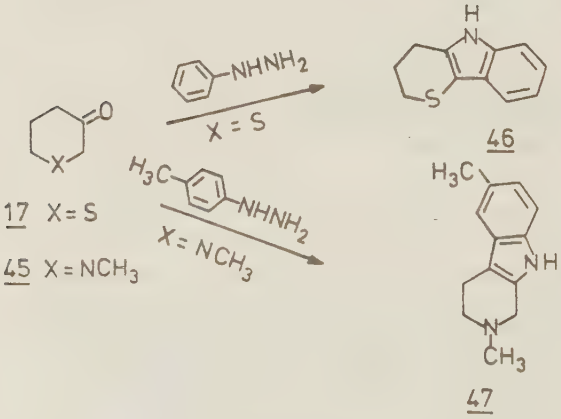
Zieht man Ausbeuten und Regioselektivität in Betracht, so verliefen nur die Synthesen von 41a und 40b zufriedenstellend. Einen deutlichen Einfluß auf die - entgegengesetzte - Orientierung des Ringschlusses üben dabei die verwendeten Aminoketone 39 aus, so daß Vorhersagen zu der Regioselektivität kaum möglich sind.

+) Umsetzungen von 39d mit Malonsäure-Derivaten unter DBN-Katalyse wurden beschrieben[42].

5.3. Umsetzung mit Phenylhydrazinen (Indolsynthese nach Fischer)

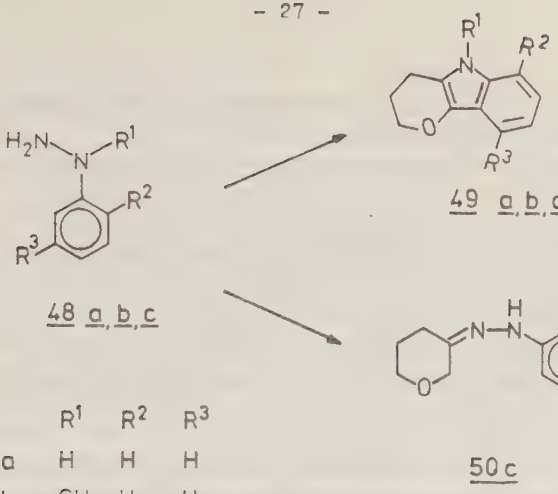
Wenn man von Arylhydrazonen unsymmetrischer Ketone ausgeht, so muß auch bei der Indolsynthese von Fischer mit dem Auftreten regioisomerer Produkte gerechnet werden. Jedoch entsteht aus dem heterocyclischen Ketonen 17 (X=S)[26)31)] und 45 (X=NCH_3)[31)] immer nur eines der beiden regioisomeren Indole.

Wie bei der Friedländer'schen Chinolinsynthese verlaufen hier die Cyclisierungen mit dem Thiopyranon 17 bzw. dem N-Methylpiperidon 45 unter entgegengesetzter Orientierung.



Ich untersuchte nun, ob der Indolringschluß bei Pyranon 16 wie beim Thio- oder beim NCH_3-Analogen verläuft.

Die Reaktion von 16 mit Phenylhydrazin (48a) gelang in Eisessig bereits unter milden Reaktionsbedingungen. Nach Kristallisation aus Essigester erhielt ich hellgelbe Kristalle, die sich an der Luft zersetzten.



	R^1	R^2	R^3
a	H	H	H
b	CH_3	H	H
c	H	Cl	Cl

Eine starke NH-Schwingung bei 3380 cm^{-1} im Infrarotspektrum spricht zusammen mit einem Molpeak bei m/e = 173 im Massenspektrum für den erfolgten Indolringschluß.

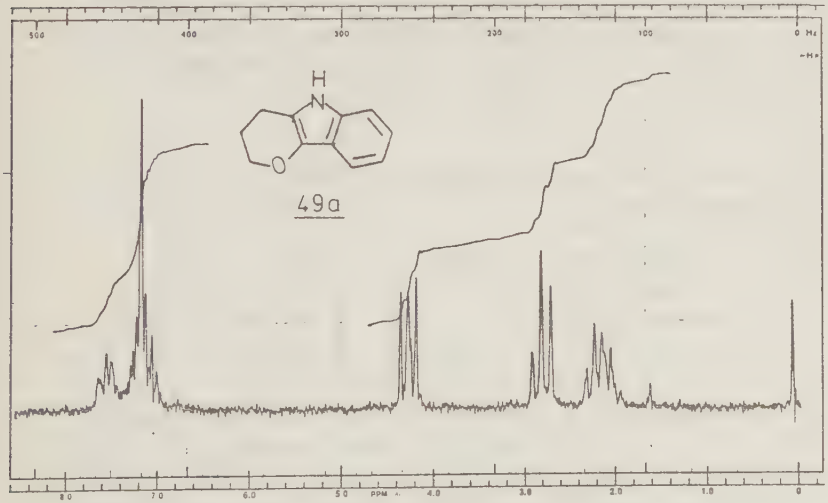


Abb. 6: ^{1}H-NMR-Spektrum von 49a in $CDCl_3$

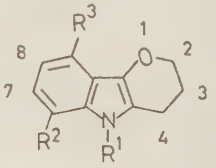
Mit welcher Orientierung der Ringschluß verlief, läßt sich aus dem ^{1}H-NMR-Spektrum ableiten:
Zwei Tripletts bei δ = 4,26 ppm (J = 5,0 Hz, 2H) und δ = 2,82 ppm (J = 6,2 Hz, 2H) und ein Multiplett bei δ = 1,90 - 2,40 ppm (2H) repräsentieren wie gezeigt (siehe ^{1}H-NMR-Spektrum 40b Kap. 4.2.) die $OCH_2CH_2CH_2$-Gruppierung des Pyranrings. Die Anellierung kann also nur in 2,3-Stellung von 16 zum Pyrano[3,2-b]indol 49a erfolgt sein. Die zugehörigen Aromatenprotonen treten zusammen mit dem an Stickstoff gebundenen Proton bei δ = 6,85 - 7,60 ppm als Multiplett auf.

Bei der Reaktion mit Methylphenylhydrazin entstand bereits bei Raumtemperatur das entsprechende Indol 49b. Dagegen erhielt ich bei der Umsetzung mit 2,5-Dichlorphenylhydrazin (48c) nach kurzem Erwärmen nur das entsprechende Hydrazon 50c. Ein Indolringschluß zu 49c ließ sich dann durch mehrstündiges Erhitzen des Reaktionsgemisches erreichen.

Bei allen Cyclisierungsreaktionen konnte ich nur eines der beiden möglichen Isomeren isolieren. Der Ringschluß war in allen Fällen mit gleicher Orientierung verlaufen, die der Indolbildung des Thiopyranons 17 entspricht.

Die ^{1}H-NMR-Daten von 49a, 49b und 49c sind in Tab. 1 zusammengestellt.

Tab. 1: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) von 49:
δ (ppm)/J (Hz)/
Multiplizität



49

	2-H	3-H	4-H	R^1	R^2	7-H	8-H	R^3
49a	4,18/5,0/t	1,86-2,30/m	2,73/6,2/t		6,85	-	7,60/m	
49b	4,15/4,8/t	1,78-2,32/m	2,68/6,5/t	3,45/S		6,83	- 7,63/m	
49c	4,22/5,0/t	1,83-2,32/m	2,78/6,2/t	7,61	---	6,87/S		---

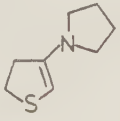
6. Enamine des 3-Tetrahydropyranons

6.1. Darstellung, Struktur und Reaktivität

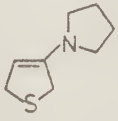
Nachdem Stork seine Versuche über elektrophile Substitutionsreaktionen an Enaminen[44)45)] publiziert hatte, wurde diese Reaktion in vielen Laboratorien intensiv untersucht. Hauptziel war es, die Liste brauchbarer, elektrophiler Reagenzien zu erweitern, sowie Grenzen und Möglichkeiten ihres Einsatzes zu klären. Heute gehört die Verwendung von Alkylhalogeniden, elektrophilen Olefinen, Carbonsäure- und Sulfonsäurechloriden sowie Aldehyden - um nur einige Beispiele zu nennen - zum "soliden Handwerk" in der Enaminchemie[+)].

Vorteile dieser Methode sind im Vergleich zur Verwendung von Enolaten mildere Reaktionsbedingungen und die Eignung zu kontrollierter Monosubstitution[47)]. Unsymmetrische Ketone können, was die Lage der Doppelbindung betrifft, Mischungen von Enaminisomeren bilden. Der Einsatz eines Enamins ist aber in der präparativen Anwendung nur sinnvoll, wenn nur ein Isomer vorliegt, oder zumindest deutlich überwiegt.

51



Δ^2 52



Δ^3

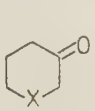
Als Beispiel für die Bildung einer solchen Isomerenmischung seien die Enamine Δ^2 52 und Δ^3 52 genannt, die entstehen, wenn man das Keton 51 in Gegenwart von Kaliumcarbonat mit Pyrrolidin umsetzt[48)].

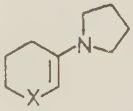
Obwohl sich das Thiopyranon 17 und das Pyridon 53 vom Keton 51 nur durch eine CH_2-Gruppe unterscheiden,

---

+) Zusammenfassende Literatur zur Enaminchemie siehe [46)].

sollen sie nach Angaben der Autoren mit Pyrrolidin jeweils nur ein einheitliches Produkt bilden[29)49)].





17 X = S

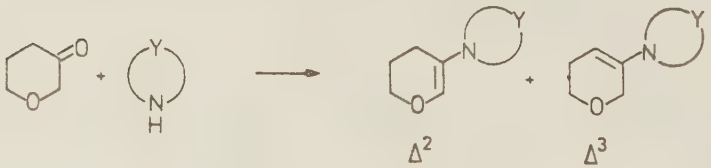
53 X = $NCH_2C_6H_5$

Δ^2 54 X = S

Δ^2 55 X = $NCH_2C_6H_5$

In beiden Fällen liegen die Enamine 54 und 55 ausschließlich als Δ^2-Isomere vor. Wenn das Pyranon 16 in gleicher Weise mit einem sek. Amin reagieren würde, sollte ein solches Enamin mit elektrophilen Reagenzien selektiv in 2-Stellung substituierbar sein. Nach Hydrolyse würde man dann zu 2-substituierten 3-Pyranonen gelangen.

Zur Darstellung eines Pyranon-Enamins 57 erhitzte ich deshalb 16 mit Morpholin in Gegenwart von wenig Säure am Wasserabscheider zum Rückfluß.



16 56 I II III IV

Δ^2 Δ^3

57 I II III IV

I: Y = $(CH_2)_4$
II: Y = $(CH_2)_5$
III: Y = $(CH_2)_2O(CH_2)_2$
IV: Y = $(CH_2)_6$

Tab. 2: Δ^2 57 : Δ^3 57-Isomerenrelationen; chemische Verschiebungen ($\delta_{\beta\text{-H}}$) und Verschiebungsdifferenzen ($\Delta\delta_{\beta\text{-H}}$) der Olefinprotonen der Pyranon-Enamine 57 .

	Δ^2 (%)	Δ^3 (%)	Δ^2 $\delta_{\beta\text{-H}}$ (ppm)	Δ^2 $\Delta\delta_{\beta\text{-H}}$ (ppm)	Δ^3 $\delta_{\beta\text{-H}}$ (ppm)
57 I	64	36	5,86	0,51	4,20
57 II	92	8	6,03	0,34	4,76
57 III	91	9	6,03	0,34	4,76
57 IV	60	40	5,95	0,42	4,37

Nach Vakumdestillation erhielt ich eine farblose Flüssigkeit in 97 proz. Ausbeute (berechnet auf ein Morpholin-Enamin).
Im IR-Spektrum von 57 III fehlt die CO-Streckschwingung des Pyranons 16 dafür tritt bei 1660 cm^{-1} die Absorbtion einer C-C-Doppelbindung auf. Daß die Reaktion unter Enaminbildung erfolgt ist, wird weiterhin durch den Molpeak beim m/e = 169 im Massenspektrum, sowie durch die Elementaranalyse belegt.
Die Unterscheidung zwischen dem Δ^2- und Δ^3-Isomer konnte ich mit Hilfe des ^{1}H-NMR-Spektrum von 57 III treffen.

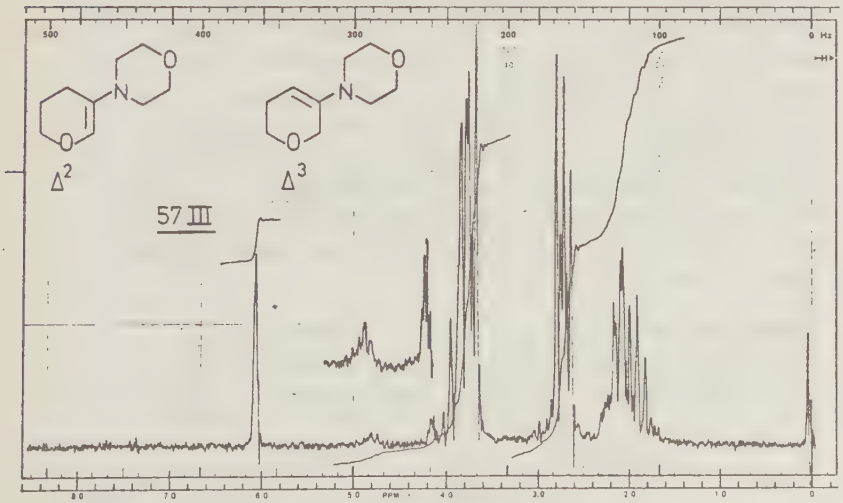
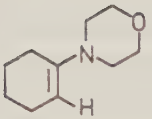


Abb. 7: ^{1}H-NMR-Spektrum von 57 III in $CDCl_3$

Ein einzelnes, schwach verbreitertes Signal bei δ = 6,03 ppm kann sowohl wegen der chemischen Verschiebung, als auch der Spinmultiplizität (s, Allylkopplung kaum erkennbar) nur von dem Olefinproton des Δ^2-Isomeren stammen. Dagegen müßte das Olefinproton des Δ^3-Isomeren bei δ = 4,5 - 5,0 ppm und in Form eines Tripletts auftreten. Nach partieller Verstärkung in diesem Bereich ist bei δ = 4,76 ppm tatsächlich ein Triplett erkennbar. Auch ein weiteres Signal bei δ = 4,10 ppm stammt vom Δ^3-Isomer 57 III und repräsentiert die CH_2-Gruppe zwischen Sauerstoff und C-C-Doppelbindung. Das Signal ist durch Allyl- und Homoallylkopplung verbreitert. Aus dem Integral dieser Methylengruppe kann durch Vergleich mit dem Integral des Olefinprotons des Δ^2-Isomeren 57 III das Isomerenverhältnis bestimmt werden. Der Anteil des Δ^2-Isomeren beträgt 91 % und läßt das Enaminmisch 57 III für den präparativen Einsatz noch genügend einheitlich erscheinen.

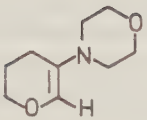
Die ^{1}H-NMR-chemische Verschiebung des β-Olefinprotons von Enaminen ist bei gleichen sterischen Faktoren von der Elektronendichte am β-C-Atom abhängig[50]. Eine Erhöhung (Erniedrigung) der Elektronendichte am β-C-Atom ist neben einer Abschirmung (Entschirmung) im ^{1}H-NMR-Spektrum mit einer Erhöhung (Erniedrigung) der Enaminreaktivität verbunden. Die Übereinstimmung, der in Konkurrenzreaktionen festgestellten Reaktivität mit der aus der chemischen Verschiebung vorhergesagten, konnte an einfachen, cyclischen Enaminen deutlich nachgewiesen werden[51].

Ebenso sollte mit der chemischen Verschiebung des β-H-Atoms die Vorhersage der relativen Reaktivität des Pyranon-Enamins Δ^2 57 III möglich sein.



4,55 ppm

58

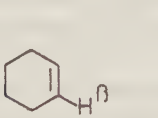


6,03 ppm

Δ^2 57 III

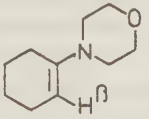
Für das ß-H-Atom von Δ^2 57 III konnte ich im Vergleich zum Cyclohexanon-Derivat eine deutliche Tieffeldverschiebung (δ = 6,03 ppm) beobachten, die durch den negativen induktiven Effekt des benachbarten Sauerstoffs bedingt ist. Deshalb ist bei Δ^2 57 III mit einer verringerten Enaminreaktivität zu rechnen, wenn man mit dem Cyclohexanon-Enamin 58 vergleicht, dessen ß-H-Atom bei δ = 4,55 ppm absorbiert[52].

Der Enamincharakter eines Moleküls kann aber noch deutlicher durch δ-Differenzen - $\Delta\delta = \delta_{ß\text{-H}}$ (Olefin) $- \delta_{ß\text{-H}}$ (Enamin) nennt man die chemische Verschiebungsdifferenz - zum Ausdruck gebracht werden[53], wie folgendes Beispiel zeigt:
Man vergleicht die δ-Werte von ß-H der Olefine 59 bzw. 21 mit den der Enamine 58 bzw. Δ^2 57 III.



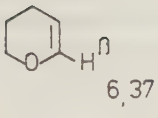
5,59 ppm [54]

59



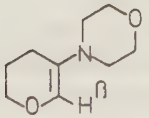
4,55 ppm

58



6,37 ppm [54]

21



6,03 ppm

Δ^2 57 III

Eine (größere) Hochfeldverschiebung des ß-H-Atoms als Folge des formalen Ersatzes eines Olefinprotons durch eine Aminogruppe und die damit verbundene (größere) δ-Differenz stellt ein indirektes Maß für die (größere) Enaminreaktivität dar (gegenüber elektrophilen Reagenzien).

Ich berechnete deshalb, um einen weiteren Hinweis auf die Reaktivität von Δ^2 57 III zu erhalten, den Δδ-Wert für das Pyranon-Enamin Δ^2 57 III-Pyran 21 -Molekülpaar. Wie ich fand, fällt der Δδ-Wert des Pyranon-Enamins mit $\Delta\delta = 0{,}34$ ppm wesentlich kleiner aus, als der aus Literaturangaben errechnete Δδ-Wert (1,02 ppm) des Cyclohexanon-Enamins. Für Δ^2 57 III kann deshalb eine gegenüber 58 wesentlich geringere Enaminreaktivität erwartet werden.

Da Pyrrolidin-Enamine bei elektrophilen Reaktionen im allgemeinen reaktiver als die entsprechenden Morpholin-Enamine[55] sind, stellte ich aus dem Pyranon 16 das Pyrrolidin-Enamin 57 I dar.

Im ^{1}H-NMR-Spektrum tritt das Olefinproton des Δ^2-Isomeren wie erwartet bei höherem Feld ($\delta = 5{,}86$ ppm) auf. Das bedeutet für 57 I eine gegenüber 57 III höhere Elektronendichte an 2-C und damit verbunden eine höhere Enaminreaktivität. Auch das Olefinproton des Δ^3-Isomeren absorbiert bei höherem Feld ($\delta = 4{,}20$ ppm) und fällt als Folge davon mit dem Signal der 2-C-Methylengruppe (des Δ^3-Isomeren) bei $\delta = 4{,}07 - 4{,}38$ ppm zu einem Multiplett zusammen. Einer präparativen Anwendung des Pyrrolidin-Enamins steht aber das ungünstige Δ^2 : Δ^3-Isomerenverhältnis entgegen. So liegt das Enamin 57 I nur noch zu 64 % als Δ^2-Isomeres vor.

Nach dem Pyrrolidin-Enamin weist in der Cyclohexanonreihe das Enamin des Hexamethylenimins (vor Piperidin und Morpholin) die nächst höchste Enaminreaktivität auf[51].

Deshalb stellte ich auch das Enamin 57 IV durch Umsetzung von Pyranon 16 mit Hexamethylenimin dar.

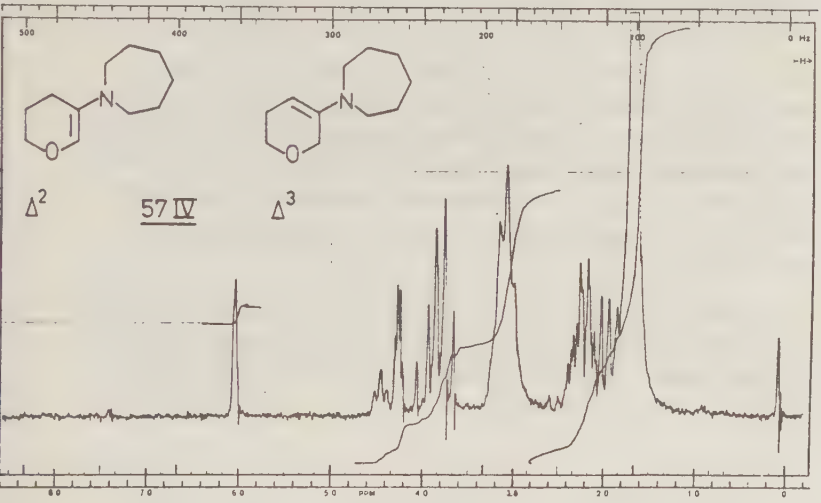


Abb. 8: ^{1}H-NMR-Spektrum von 57 IV in $CDCl_3$

Im ^{1}H-NMR-Spektrum von 57 IV tritt wie gewohnt das Olefinproton des Δ^2-Isomeren als Singulett (δ = 5,95 ppm) und das des Δ^3-Isomeren als Triplett (δ = 4,37 ppm) auf. Dabei hat sich der Anteil des Δ^3-Isomeren auf 40 % erhöht, so daß 57 IV in einem noch ungünstigeren Δ^2 : Δ^3-Isomerenverhältnis vorliegt.

Hinsichtlich der Δ^2 : Δ^3-Isomerenrelation sind erst beim Piperidin-Enamin 57 II wieder befriedigende Ergebnisse zu verzeichnen. So ist das Olefinproton des Δ^2-Isomeren 57 II bei δ = 6,03 ppm (s) unschwer zu erkennen, während das Olefinproton des Δ^3-Isomeren bei δ = 4,76 ppm (t) erst nach entsprechender Verstärkung nachweisbar ist.

Damit sind die chemischen Verschiebungen der Olefinprotonen an 2-C bzw. 4-C die gleichen wie beim Morpholin-Enamin 57 III und das Δ^2 : Δ^3-Isomerenverhältnis von 57 II ist mit 92 : 8 fast mit dem von 57 III identisch.

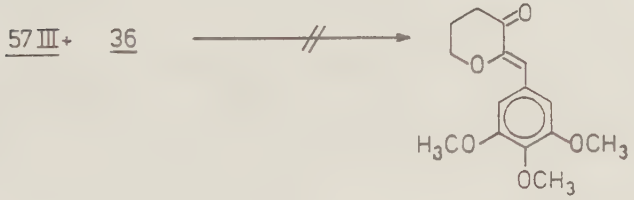
Für elektrophile Substitutionsreaktionen an den Enaminen 57, die möglichst einheitlich in 2-Stellung des Pyranrings erfolgen sollen, empfiehlt sich somit der Einsatz des Piperidin- bzw. Morpholin-Enamins 57 II bzw. 57 III. Beide Enamine liegen mit einem Anteil des Δ^2-Isomeren>90 % in relativ einheitlicher Form vor.

Die Enamine 57 I und 57 IV lassen zwar den NMR-Spektrum zufolge höhere Enaminreaktivität erwarten, gegen die Anwendung spricht aber ein bedeutend ungünstigeres Δ^2 : Δ^3-Isomerenverhältnis.

6.2. Umsetzung des Enamingemischs 57 III mit aromatischen Aldehyden.

Nach Birkofer [56] lassen sich Enamine cyclischer Ketone mit aromatischen Aldehyden in guten Ausbeuten zu monosubstituierten Cyclanonen umsetzen.
Die Reaktion läßt sich auch ohne Isolierung des Enamins im Eintopfverfahren durchführen, in dem man Keton, Aldehyd und katalytische Mengen eines sekundären Amins miteinander reagieren läßt.

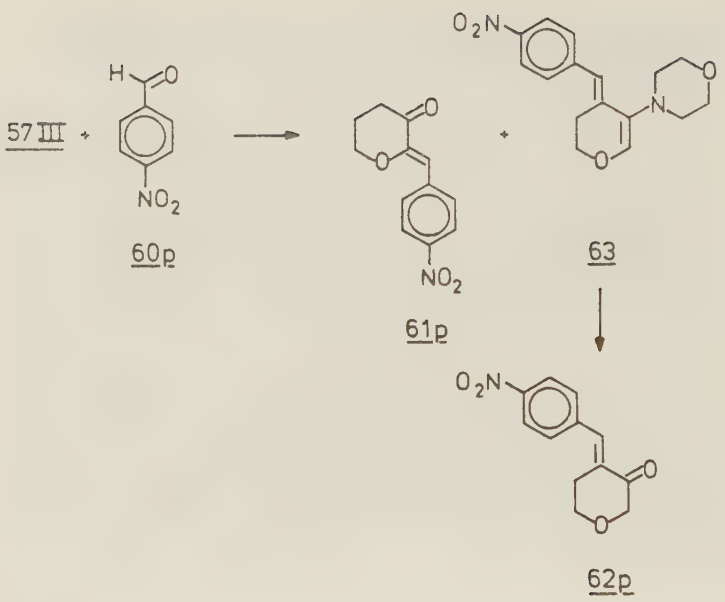
Bei der Synthese des 2-Benzylidenpyranons 38 (Kap. 4.1., S.18) aus Pyranon 16 und dem Aldehyd 36 hatte auch ein sekundäres Amin (N-Methylbenzylamin) als Katalysator fungiert. Ich wollte daher überprüfen, ob sich der Aldehyd 36 auch direkt an das Enamin 57 III addieren läßt.



38

Bei Verwendung von 36 als Aldehydkomponente jedoch war selbst nach 16 Stunden in siedenden Benzol keine Addition an 57 III zu erreichen. In einem weiteren Versuch setzte ich deshalb - wegen der höheren Carbonylaktivität - 60p ein und steigerte die Reaktionstemperatur durch Verwendung von Toluol als Lösungsmittel.

Das erhaltene Rohprodukt konnte ich ihrer unterschiedlicher Löslichkeit in Aceton-Methanol wegen in zwei Komponenten trennen.



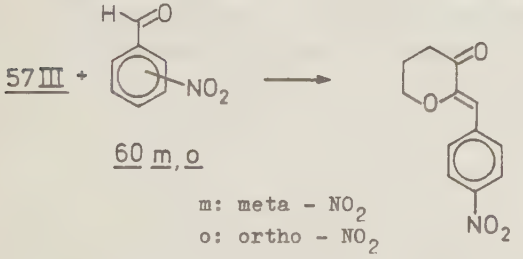
Im ^{1}H-NMR-Spektrum der leichter löslichen Verbindung tritt bei δ = 4,43 ppm (J = 5,0 Hz, 2H) und δ = 2,78 ppm (J = 5,5 Hz, 2H) je ein Triplett bei δ = 2,06 - 2,61 ppm (2H) ein Multiplett auf. Das sind Signale, die für den in 2-Stellung substituierten Pyranonring typisch sind. Zusammen mit den Signalen einer p-Nitrobenzylidengruppe - nämlich mit zwei Dubletts (δ = 8,23 ppm, J = 9 Hz, 2H; δ = 7,90 ppm, J = 9 Hz, 2H) die den vier aromatischen Protonen entsprechen und einem Singulett (δ = 6,70 ppm, 1H) für das Olefinproton - läßt sich diese Teilstruktur zum Nitrobenzylidenpyranon 61p ergänzen.

Im MS liegt der Molpeak der zweiten, schwerer löslichen Komponente mit m/e = 302 um 69 Masseneinheiten höher als der von 61p (m/e = 233). Eine Carbonylschwingung, wie sie im Infrarotspektrum von 61p (1690 cm^{-1}) auftritt, fehlt. Demnach wäre das Vorliegen des zu 61p gehörenden Morpholin-Enamins denkbar, als Folge einer ungenügenden Hydrolyse.

Im ^{1}H-NMR ist eine Morpholinylgruppe durch zwei Multipletts bei δ = 3,66 - 3,90 ppm (4H) und δ = 2,61 - 3,00 ppm (6H) nachweisbar. In diesem Bereich absorbieren auch zwei Methylengruppen des Pyranrings. Eine Methylengruppe (O-CH_2-C) tritt bei δ = 4,02 ppm (J = 5,5 Hz, 2H) als Triplett auf. Die andere (O-C-CH_2-C) fällt dagegen bei δ = 2,61 - 3,00 ppm mit einem Multiplett des Morpholinylrings zusammen. Während noch drei Signale (δ = 8,22 ppm, d, J = 8,5 Hz, 2H; δ = 7,41 ppm, d, J = 8,5 Hz, 2H; δ = 6,86 ppm, s, 1H) von einer p-Nitrobenzylidengruppe hervorgerufen werden, muß ein viertes Signal bei δ = 6,60 ppm (s) das ß-Olefinprotons eines Enamins darstellen. Für ein Enaminolefinproton in 4-Stellung des Pyranrings mit Benzylidengruppe in 2-Stellung ist das Signal zu sehr zu tiefem Feld verschoben.
Die Signallage läßt sich besser mit der isomeren Struktur 63 erklären, bei der sich das Enaminolefinproton in Nachbarschaft zu Sauerstoff befindet.

Als zusätzlichen Strukturbeweis versuchte ich das Enamin zu hydrolysieren. Das Hydrolyseprodukt sollte, mit authentischen Proben verglichen, eindeutig als 2- bzw. 4-p-Nitrobenzylidenpyranon (61p bzw. 62p Abschn. 6.2) zu identifizieren sein.

Eine vollständige Hydrolyse mit 6N-Salzsäure war erst nach 84 Stunden zu erreichen. Die isolierte Verbindung war das 4-p-Nitrobenzyliden-3-pyranon 62p, womit für das untersuchte Benzylidenpyranon-Enamin die Struktur 63 bewiesen ist.



60 m,o

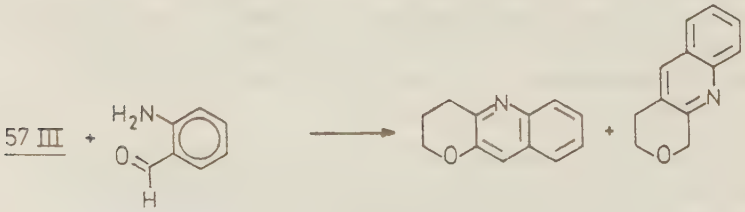
m: meta - NO_2
o: ortho - NO_2

61 m,o

Die Grenzen der Aldehydaddition an 57 III zeigten sich bereits bei Umsetzungen mit den isomeren Nitrobenzaldehyden 60m und 60o.

Bei Verwendung von m-Nitrobenzaldehyd 60m war die Reaktion nach mehreren Tagen noch unvollständig und die Ausbeute des Kondensationsprodukts 61m betrug nach dem Aufarbeiten nur 9 %. Bei Einsatz von o-Nitrobenzaldehyd mußte ich die Reaktion wegen beginnender Polymerisation bereits nach 14 Stunden abbrechen; eine noch geringere Ausbeute (2 % 61o) war die Folge.

Wie berichtet waren die vom 3-Pyranon 16 ausgehenden Friedländer'schen Chinolinsynthesen (siehe Seite 20 hinsichtlich ihrer Regioisomerie wenig einheitlich und abhängig vom verwendeten Aminoketon unterschiedlich verlaufen (Kap. 5.2.).
Ich wollte deshalb überprüfen, ob [3,2]-pyrananellierte Chinoline durch Kondensationen mit dem Enamin 57 III gezielt dargestellt werden können.



39 a 40 a 41 a

Dazu erhitzte ich das Enamin 57 III mit dem Aminobenzaldehyd 39a 18 Stunden rückfließend. Aus dem erhaltenen Reaktionsprodukt isolierte ich nach dickschichtchromatographischer Trennung neben 5 % von 41a 11 % der Verbindung 40a.

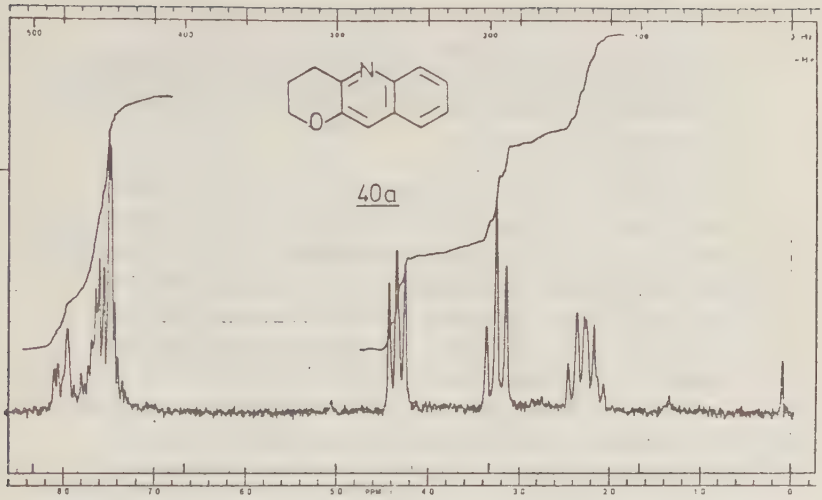
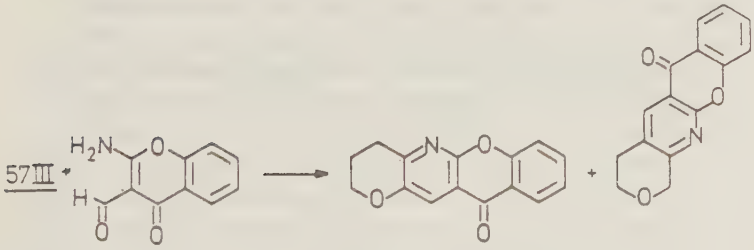


Abb. 9: ^{1}H-NMR-Spektrum von 40a in $CDCl_3$

Die Anellierung in 2,3-Stellung des Pyranrings läßt sich für 40a in der beschriebenen Weise aus dem ^{1}H-NMR-Spektrum ableiten.



Ebenso gelingt für 40d, das bei der Reaktion von 57 III mit 39d in 6 %iger Ausbeute anfällt, die Strukturzuordnung. Bei der DC-Überprüfung des Reaktionsansatzes konnte auch hier wieder das Isomer 41d nachgewiesen werden.

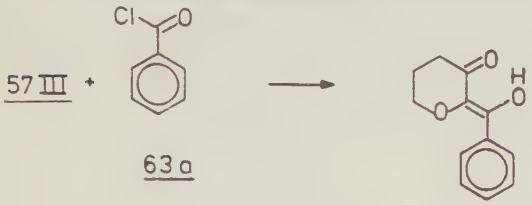
Die beschriebenen Reaktionen machen deutlich, daß zwar Aldehyde prinzipiell in 2-Stellung des Pyranon-Enamins 57 III addiert werden können, daß aber wegen der geringen Enaminreaktivität, die bereits in der Lage des ^{1}H-NMR-Signals des Olefinprotons zum Ausdruck kommt (siehe Seite 33), vergleichsweise drastische Reaktionsbedingungen erforderlich sind. Die Ausbeuten sind bei diesem Verfahren mäßig, es können im Vergleich zum 2-Isomer beträchtliche Mengen des in 4-Stellung substituierten Pyranons auftreten.

6.3.1. Umsetzungen des Enamingemischs 57 III mit Carbonsäurechloriden

Aus cyclischen Ketonen können durch Einführung einer Acylgruppe β-Dicarbonylverbindungen synthetisiert werden - wertvolle Bausteine zur Herstellung von Benzol-Derivaten und Heterocyclen. Wird das Keton vorher mit starken Basen ($NaOCH_3$, $NaNH_2$) in das Anion überführt, gelingt die Acylierung mit Carbonsäureestern; nach Zusatz von Bortrifluorid kann auch mit Acetanhydrid umgesetzt werden[57]. Aus Enaminen[58] oder Lithiumenolaten[59] können β-Dicarbonylverbindungen durch Umsetzung mit Säurechloriden gewonnen werden.

Ich untersuchte deshalb, ob sich das Pyranon-Enamin 57 durch Reaktion mit einem Säurechlorid zur Synthese eines Acyl-3-pyranons eignet.
Nach Hünig und Mitarbeitern[58] sind bei Acylierungen mit Morpholin-Enaminen bessere Ergebnisse

zu erzielen, da sie im Vergleich zu Pyrrolidin-Enaminen weniger reaktionsfähig sind (also auch weniger zu Nebenreaktionen neigen).



64a

Aus diesem Grund und wegen des relativ hohen Δ^2-Isomerenanteils im Enamingemisch 57 III, ließ ich 57 III mit Benzoylchlorid reagieren. Für die Bildung eines 2-Acyl-3-pyranons spricht dabei das ^{1}H-NMR-Spektrum des Rohprodukts.

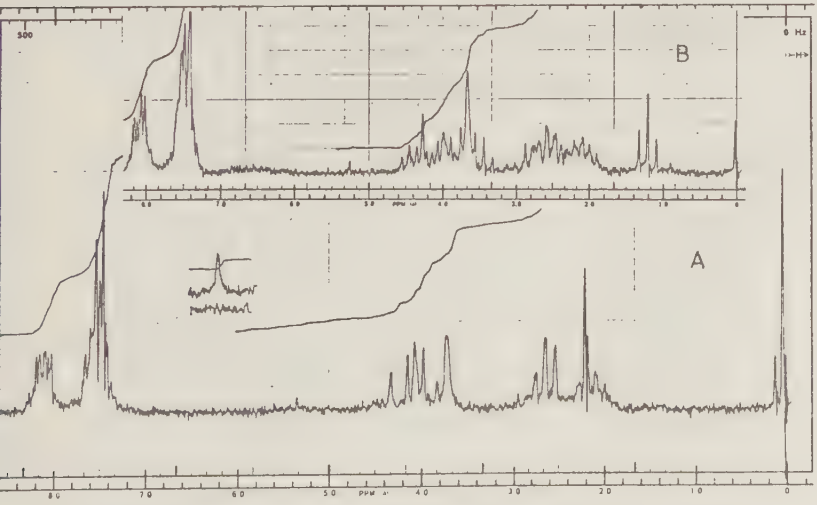


Abb. 10: ^{1}H-NMR-Spektrum von 64a (Rohprodukt) in $CDCl_3$
(A vor Kristallisationsversuchen;
B nach Kristallisationsversuchen)

Zwei Tripletts bei δ = 4,06 ppm (J = 5,0 Hz, 2H) und δ = 2,65 ppm (J = 6,5 Hz, 2H) und ein Multiplett bei δ = 1,84 - 2,30 ppm (2H) lassen die $-CH_2CH_2CH_2-$Gruppierung des Pyranrings zwischen O und C=O erkennen. Die Benzoylsubstitution an der isolierten CH_2-Gruppe des Pyranrings verursacht neben Signalen im Aromatenbereich auch ein Singulett bei δ = 14,6 ppm, das bei D_2O-Zugabe verschwindet, da die ß-Dicarbonylverbindung in enolisierter Form vorliegt.

Mehrfache Versuche 64a in kristalliner Form zu erhalten, um es so von Verunreinigungen+) abzutrennen, blieben erfolglos. Auch durch Vakuumdestillation gelang eine Trennung nicht. Vielmehr besaß das ^{1}H-NMR-Spektrum (Abb. 10B) einer Probe, die mehrfach Kristallisationsversuchen ausgesetzt war (u.a. durch Erhitzen in verschiedenen Lösungsmitteln), keinerlei Ähnlichkeiten mehr, mit dem ursprünglichen ^{1}H-NMR-Spektrum (Abb. 10A).

Eine weitgehende Zersetzung von 64a war erfolgt. Ich wiederholte daraufhin die Reaktion von 57 III und 63a bei höherer Temperatur++) und unter

---

+) Das zentrierte Multiplett bei δ = 3,48 ppm wird durch die acht Aminringprotonen des N-Benzoylmorpholins hervorgerufen.

++) Die Acylierung eines Enamins kann am C oder am N erfolgen. N-Benzoylmorpholin, das als Verunreinigung von 64a - siehe ^{1}H-NMR-Spektrum von 64a, Abb. 10A - auftritt, kann das Folgeprodukt einer N-Acylierung sein. Da N-acylierte Produkte eventuell selbst Acylierungsreagenzien[60] sind, sollte die höhere Temperatur eine raschere Umlagerung zur C-acylierten Verbindung bewirken.

Verwendung eines größeren Benzoylchloridanteils[+]. Nach modifizierter Aufarbeitung gelang es mir, zwei Substanzen in Form farbloser bzw. hellgelber Kristalle zu isolieren.

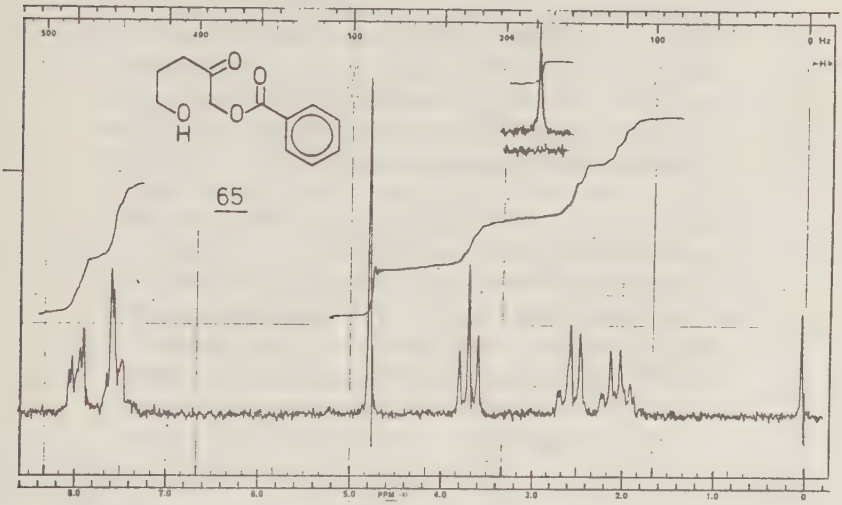


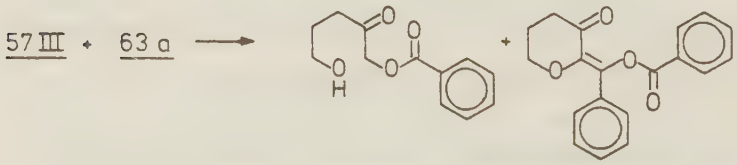
Abb. 11: ^{1}H-NMR-Spektrum von 65 in $CDCl_3$

Das ^{1}H-NMR-Spektrum der farblosen Verbindung zeigt, die Signale von vier CH_2-Gruppen mit denselben Spinmultiplizitäten und ähnlichen chemischen Verschiebungen wie das Tetrahydro-3-pyranon 16. Lediglich das Singulett bei δ = 4,80 ppm tritt im Vergleich zum entsprechenden Signal der isolierten CH_2-Gruppe des 3-Pyranons 16 (δ = 4,00 ppm) bei deutlich größeren δ-Werten auf. Das Massenspektrum zeigt einen Molpeak bei m/e = 222 - der Summe der molaren

---

+) 1,44 anstatt 1,2 Benzoylchloridäquivalente

Massen von Benzoesäure und Pyranon 16 entsprechend. Mit der Struktur 65, die eine formale Addition von Benzoesäure an 16 darstellt, kann neben dem Molpeak auch die Tieffeldverschiebung der isolierten CH_2-Gruppe erklärt werden. Zwei Multipletts im ^{1}H-NMR bei δ = 7,78 - 8,10 ppm (2H) und δ = 7,30 - 7,65 ppm (3H) bestätigen zusammen mit einer C=O-Schwingung im Infrarotspektrum bei $\tilde{\nu}$ = 1725 cm^{-1} das Vorliegen einer Benzoesäuregruppierung. Die Alkoholgruppe von 65 ist im ^{1}H-NMR-Spektrum durch ein austauschbares Proton bei δ = 11,3 ppm (1H) zu erkennen. Die Tieffeldverschiebung ist einer Chelatisierung mit der Ketoncarbonylgruppe zuzuschreiben. Als Folge dieser Chelatisierung tritt im Infrarotspektrum die Bande der Carbonylschwingung bei vergleichsweise niedrigen Wellenzahlen (1685 cm^{-1}) auf. Struktur 65[+)] ist auch mit der Elementaranalyse zuvereinbaren.



65 66a

Das ^{1}H-NMR-Spektrum der zweiten, kristallinen Verbindung ist mit zwei Tripletts und einem Multiplett für den Pyranring (δ = 4,25 ppm, J = 5,0 Hz, 2H; δ = 2,67 ppm, 2H; δ = 2,00 - 2,44 ppm, 2H) und zwei weiteren Multipletts (δ = 7,74 - 8,00 ppm; δ = 7,20 - 7,62 ppm) im Aromatenbereich dem Spektrum

---

+) Wobei man sich die Öffnung des Pyranrings über eine N-Protonierung oder N-Acylierung und den Angriff eines Benzoesäureanions in β-Stellung vorstellen kann.

des 2-Benzoylpyranons 64a außerordentlich ähnlich. Lediglich die Aromatensignale treten mit einer doppelt so großen Intensität auf, wie für 64a zu erwarten wäre, sie zeigen 4 und 6H-Atome an. Da außerdem ein Signal für ein Enolproton, wie es im Spektrum von 64a auftritt, fehlt, läßt sich mit den NMR-Daten und mit drei Banden im Infrarotspektrum ($\tilde{\nu}_{C=O}$ = 1745 cm^{-1}, Vinylester; $\tilde{\nu}_{C=O}$ = 1685 cm^{-1}, Keton; $\tilde{\nu}_{C=C}$ = 1645 cm^{-1}) die Struktur 66a aufstellen - mit der auch Massenspektrum und Elementaranalysen im Einklang sind.

Die Isolierung des 2-Benzoylpyranons gelang erst in einem erneuten Versuch, bei dem äquimolare Mengen von 57 III und 63a miteinander umgesetzt wurden. Nach säulenchromatographischer Reinigung, die wegen der Sauerstoffempfindlichkeit von 64a unter Stickstoff durchgeführt wurde, und nach anschließender Hochvakuumdestillation fiel 64a als analysenreines, gelbes Öl an (Ausbeute 29 %).

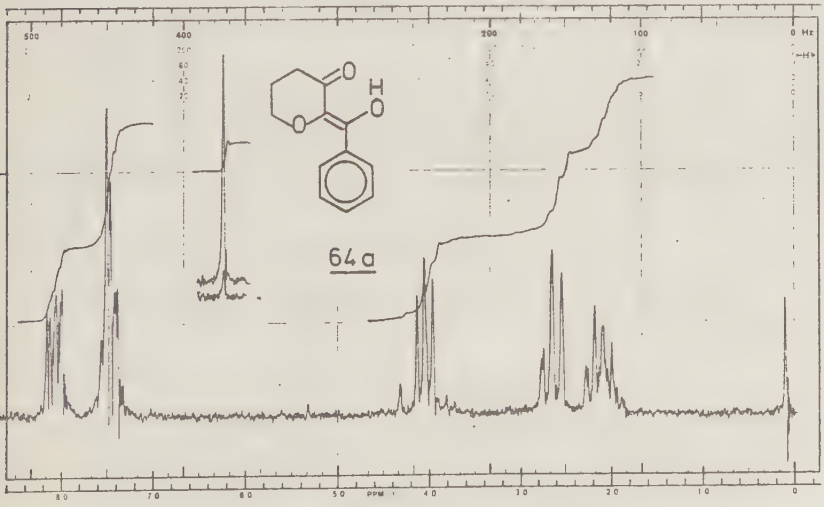
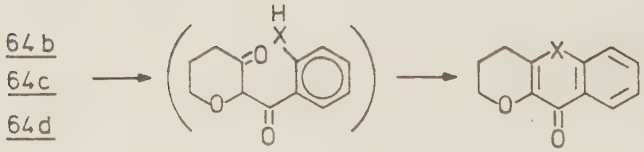


Abb. 12: ^{1}H-NMR-Spektrum von 64a in $CDCl_3$

Die im ^{1}H-NMR-Spektrum (Abb. 12) auftretenden Signale können alle dem 2-Benzoylpyranon 64a (Zuordnung siehe oben) zugeordnet werden, ausgenommen ein intensitätsschwaches Signal bei δ = 4,23 ppm, das von der isolierten CH_2-Gruppe der isomeren 4-Acylverbindung 115a (siehe Seite 92) stammt. Da 57 III ein Enamingemisch darstellt, das zu 9 % aus dem Δ^3-Isomeren besteht, ist die Bildung von 115a eine Folge davon.

57 III + 63b (X = $OCOCH_3$), 63c (X = $SCOCH_3$), 63d (X = NO_2) → 64b, 64c, 64d



64b, 64c, 64d → 67b (X = O), 67c (X = S), 67d (X = NH) → 68b, 68c, 68d

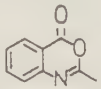
Pyranochromon-, Pyranothiochromon- und Pyranochinolonsynthesen sind durch Cyclisierung OH-, SH- bzw. NH_2-orthosubstituierter Benzoylpyranone (67b, 67c bzw. 67d) denkbar. Benzoylpyranone mit geschützten 2-OH-, SH- oder NH_2-Benzoylgruppen (um bei

Acylierungen unerwünschte Nebenreaktion zu vermeiden) sollten durch Reaktion des Enamingemischs 57 III mit entsprechenden Säurechloriden zugänglich sein.
Prinzipiell sind Cyclisierungen mit Hydroxybenzoyl-Derivaten möglich, z.B. wurde über eine Cyclisierung von o-Hydroxybenzoyloxindol zum Chromonoindol in chlorwasserstoffgesättigtem Methanol berichtet[61]. Wenn der Ringschluß zusammen mit der Schutzgruppenabspaltung erfolgen soll, bietet sich eine OH- bzw. SH-Acetylierung an; die Acetylgruppe ist dann durch sauer katalysierte Umesterung abspaltbar. Eine Übertragung dieses Verfahrens auf Aminobenzoylderivate (X = NH) scheiterte bereits am Fehlen eines geeigneten Säurechlorids[+]. Für die Lösung dieses Problems sollte die Nitrogruppe geeignet sein; es war zu erwarten, daß sich 64d (X = NO_2) mit Zinn-II-chlorid in chlorwasserstoffgesättigtem Diethylether - in Anlehnung an ein Verfahren von Rosenmund [62] - in einem Eintopfverfahren cyclisieren läßt.

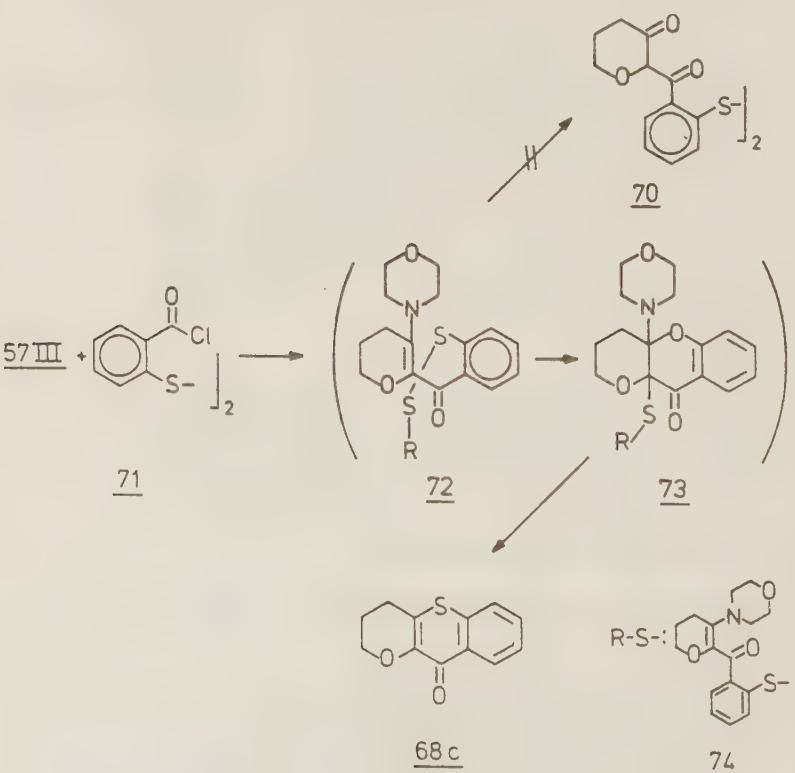
Wie geplant, gelang es mir dann, das β-Diketon 64b durch Acylierung von 57 III mit Acetylsalicylsäurechlorid (63b) herzustellen. Die Ausbeute (nach dem Umkristallisieren) an ?-Acylpyranon 64b betrug dabei 24 %, eine Verunreinigung durch das 4-Acylisomere war im ^{1}H-NMR nicht nachzuweisen.

Bei einer analog durchgeführten Reaktion von 57 III

+) Einwirkung von anorganischen Säurechloriden auf Acetylanthranilsäure verursacht vermutlich wie Acetanhydrid [63] eine intramolekulare Cyclisierung zu Acetylanthranil:



mit Acethylthiosalicylsäurechlorid+) (63c) war dagegen nicht die gewünschte ß-Dicarbonylverbindung 64c entstanden, wie schon aus einem negativen Eisen-III-chlorid Nachweis hervorging. Das ^{1}H-NMR-Spektrum der isolierten Verbindung++) wies außerdem keine von Pyranringprotonen verursachten Signale auf. Ein weiterer Versuch in dieser Richtung erschien nicht lohnenswert. Ich versuchte deshalb eine andere, zum Aufbau von Thiochromon 68c geeignete Vorstufe zu synthetisieren.



+) 63c wurde durch Reaktion von Oxalylchlorid mit Acetylthiosalicylsäure nach einem C.A.-Patentreferat[64] dargestellt

++) Das Produkt wurde nicht charakterisiert.

In dem dimeren Thiosalicylsäurechlorid 71 liegt die Thiolgruppe in geschützter Form vor, sie kann durch Reduktion wieder gewonnen werden. Umsetzung von 57 III mit 71 führte nach der Hydrolyse zu einem aus mehreren Komponenten bestehenden Produktgemisch, indem ich das dimere o-Thiobenzoylpyranon 70 nicht mehr nachweisen konnte. Auf dem Dünnschichtchromatogramm des Rohprodukts jedoch war mir eine Verbindung+) mit intensiv blauer Floureszenz (UV 360) aufgefallen, die ich daraufhin durch Säulenchromatographie an Kieselgel isolierte.

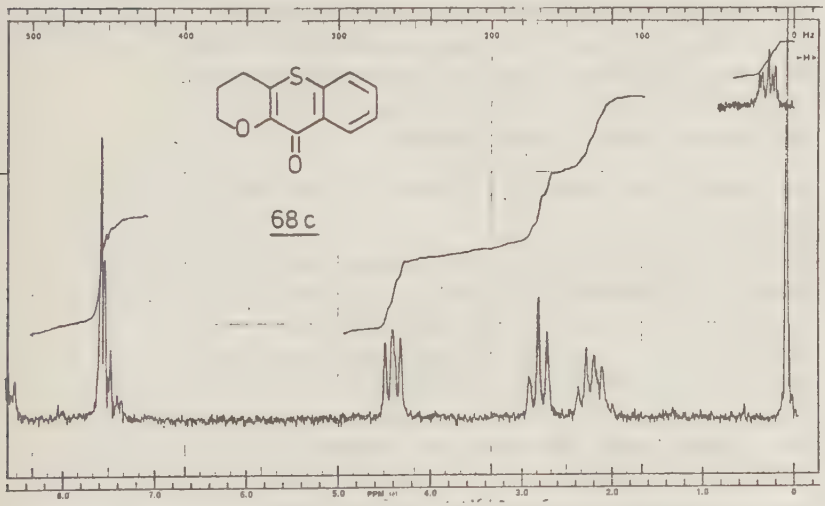


Abb. 13: ^{1}H-NMR-Spektrum von 68c in $CDCl_3$

+) Eine ähnliche Floureszenz zeigt das Pyranochinolon 68d.

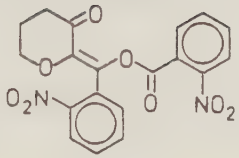
Im ^{1}H-NMR-Spektrum der isolierten Verbindung fällt ein gegenüber den anderen Aromatensignalen (δ = 7,0 - 7,7 ppm, m, 3H) deutlich tieffeldverschobenes Signal bei δ = 8,75 ppm (m) mit der Intensität 1H auf. Eine solche Tieffeldverschiebung ist typisch für Protonen in Peristellung zu einer Carbonylgruppe (Beispiel: 5-H-Proton im Chromon), und paßt somit zur Pyranothiochromonformel 68c. Bei Bildung eines solchen Pyranothiochromons sollte die Anellierung in 2,3-Stellung des Pyranrings erfolgt sein. Nur so ist das Signalmuster bestehend aus zwei Tripletts bei δ = 4,37 ppm (J = 5,0 Hz, 2H) und δ = 2,78 ppm (J = 6,0 Hz, 2H) und einem Multiplett δ = 1,98 - 2,38 ppm (2H), das zur $OCH_2CH_2CH_2$-Gruppe gehört, erklärbar. Auch das Massenspektrum mit einem Molpeak bei m/e = 218 und die Elementaranalyse passen gut zu dieser Struktur.

Die Bildung des Pyranothiochromons ist wie folgt denkbar:

Die Acylierung von 57 III führt zuerst zum Acylenamin 72. Anschließend bildet sich 73 über eine intramolekulare Addition der Disulfidbrücke an eine der beiden Enamindoppelbindungen. Vergleichbare Disulfidadditionen an Enamindoppelbindungen sind in der Literatur[65)66)] beschrieben. 68c wird dann aus 73 durch Abspaltung von Morpholin und dem Thiophenolrest RS- (74) gebildet. Denkbar ist, daß das austretende Thiophenol selbst - durch Änderung der Oxidationsstufe von -I zu +I - als Reduktionsmittel fungiert.

Unerwartet verlief auch die Reaktion von 57 III mit o-Nitrobenzoylchlorid 63d, bei der nach Hydrolyse das o-Nitrobenzoylpyranon 64d entstehen sollte.

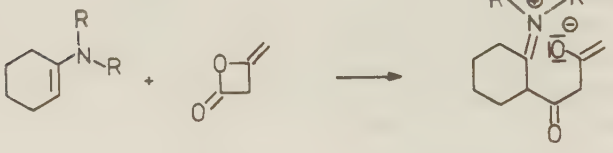
Anstelle von 64d erhielt ich jedoch den Vinylester 66d trotz Verwendung äquimolarer Mengen von 57 III und 63d. Bei einer erneuten Umsetzung synthetisierte ich deshalb 66d gezielt durch Einsatz der doppelten Menge o-Nitrobenzoylchlorid, um durch anschließende Esterspaltung von 66d zum benötigten o-Nitrobenzoylpyranon 64d (siehe Seite 63) zu gelangen.



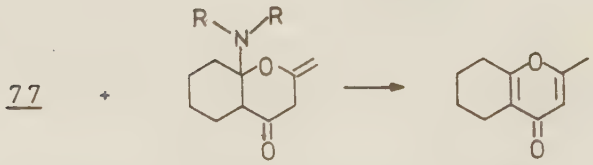
66d

6.3.2. Umsetzung des Enamingemischs 57 III mit Diketen und Folgereaktionen

Einige Enamine, z.B. Morpholinocyclohexen oder -cyclopenten, lassen sich auch mit Diketen acylieren. Dabei werden γ-Pyron-Derivate[67] (z.B. 79) gebildet.



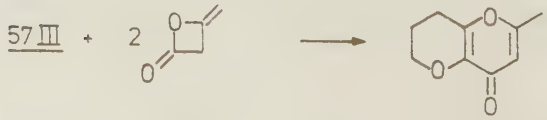
75 76 77



78 79

Den Reaktionsablauf stellt man sich so vor, daß aus dem primär gebildeten Acylierungsprodukt 77 nach Cyclisierung zu 78 und anschließender Aminabspaltung das Tetrahydrochromon (79) entsteht.

Einen analogen Verlauf nahm die Umsetzung von 57 III mit Diketen, bei der ich nach dem Aufarbeiten das Pyrano-γ-pyron 80 in 36 proz. Ausbeute erhielt.



76 80

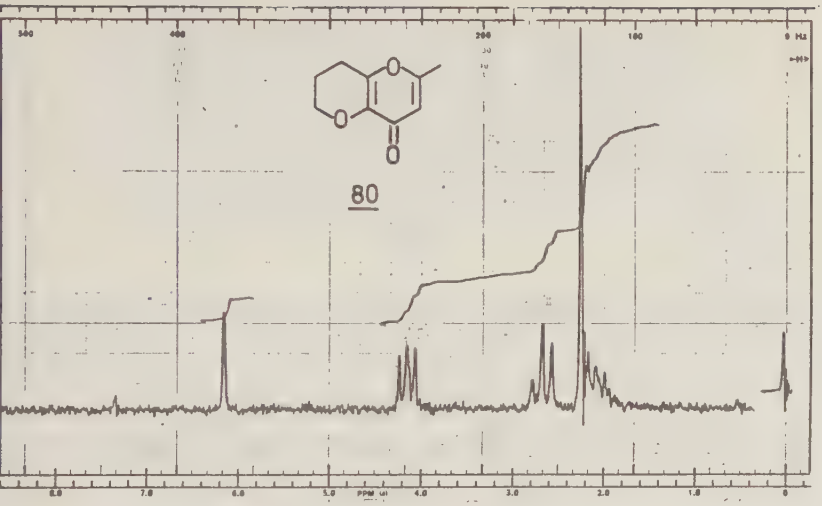
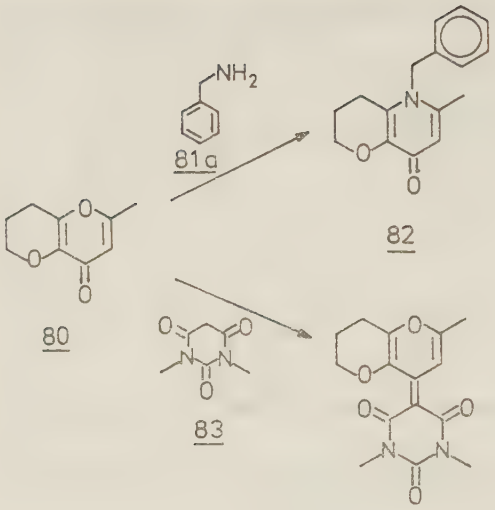


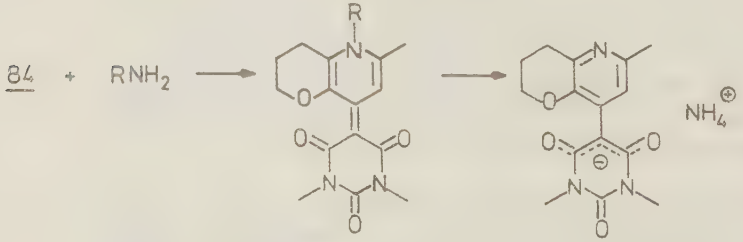
Abb. 14: ^{1}H-NMR-Spektrum von 80 in $CDCl_3$

Durch den an das Dihydropyran anellierten γ-Pyronring werden im ^{1}H-NMR-Spektrum zwei Signale verursacht: Ein Singulett bei δ = 2,26 ppm (3H) wird durch die Methylgruppe und ein weiteres Singulett bei δ = 6,17 ppm durch das Olefinproton hervorgerufen. Die übrigen Absorptionen, zwei Tripletts (δ = 4,17 ppm, J = 5,0 Hz, 2H; δ = 2,68 ppm, J = 6,0 Hz, 2H) und ein Multiplett (δ = 1,80 - 2,30 ppm, 2H) sind für den in 2,3-Stellung verknüpften Pyranring repräsentativ. Die Struktur der Verbindung wird am besten, zusätzlich zu den Daten des Massen- (m/e = 166) und Infrarotspektrums ($\tilde{\nu}_{C=O}$ = 1660 cm^{-1}) durch Folgereaktionen gestützt.

So gelingt in siedendem Benzylamin der Austausch des γ-Pyronringsauerstoffs und es entsteht, wie bei γ-Pyronen[68] beschrieben, das N-substituierte γ-Pyridon 82.



Nach F. Eiden und Mitarbeitern lassen sich γ-Pyrone[69] und Benzo-γ-pyrone[70] mit CH-aciden Verbindungen durch Erhitzen in Acetanhydrid zu Pyranyliden-Derivaten kondensieren.
Auch 80 lieferte mit 1,3-Dimethylbarbitursäure (83) in Acetanhydrid erhitzt, das erwartete Kondensationsprodukt 84.



81a R=$CH_2C_6H_5$ 85a
81b R=C_6H_5 85b
81c R=H

86a

Am Pyranylidenderivat 84 gelingt dann, wie am Pyranopyranon 80, ein O-N-Austausch mit Benzylamin 81a[+)] unter Bildung von 85a. Die Reaktion von 81a mit 84 findet, im Gegensatz zur Umsetzung mit 80, bereits bei Raumtemperatur statt und ist mit einer deutlich sichtbaren Farbaufhellung der gelbbraunen Reaktionslösung verbunden.

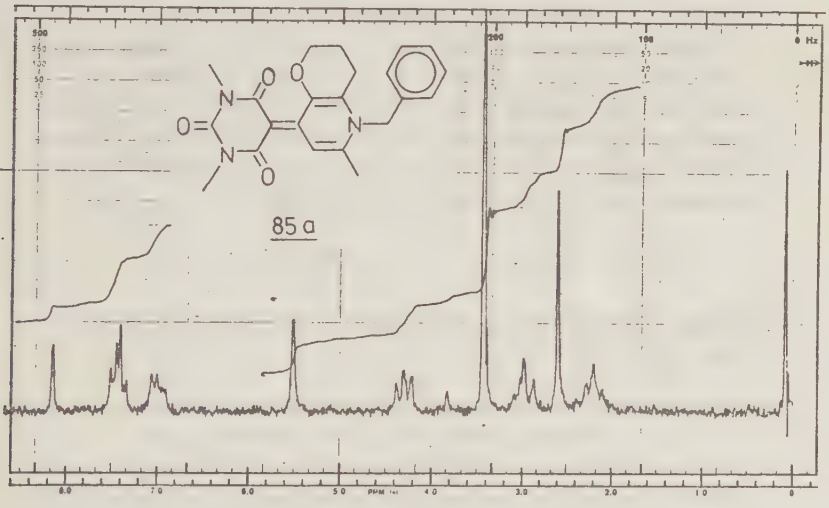


Abb. 15: ^{1}H-NMR-Spektrum von 85a in $CDCl_3$

Einführung des Barbitursäurerestes und nachfolgender O-N-Austausch wurden im ^{1}H-NMR-Spektrum deutlich sichtbar: Im Spektrum von 85a wird neben einem Singulett bei δ = 3,43 ppm (6H; CH_3-Gruppen) die starke Tieffeldverschiebung des γ-Pyron-Olefinprotons

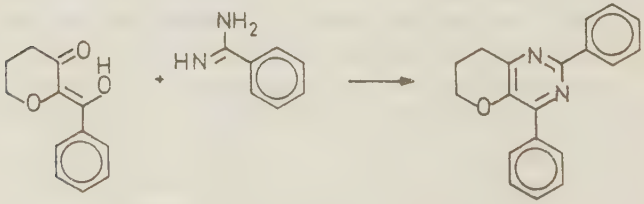
+) Reaktionen von 4-Pyranyliden-Derivaten mit Aminen wurden 1962 von F. Eiden [68)] beschrieben.

zu δ = 8,13 ppm (s, 1H) durch den Barbituratrest verursacht. Dazu kommen zwei Multipletts bei δ = 7,30 - 7,58 ppm (3H) und δ = 6,82 - 7,14 ppm (2H) und ein Singulett bei δ = 5,50 ppm (2H), die vom Benzylaminrest stammen; die übrigen Signale (2t + 1m ≙ $OCH_2CH_2CH_2$; 1s ≙ CH_3) im Spektrum von 85a sind in Art und Lage mit denen der Ausgangsverbindung (siehe Abb. 14) vergleichbar.

Analog zur Umsetzung mit Benzylamin verliefen weitere, mit anderen Aminen durchgeführte Austauschreaktionen. So erhielt ich nach der Reaktion mit Anilin das N-phenyl-substituierte Azapyranyliden-Derivat 85b. Das N-unsubstituierte Derivat 86a war durch Reaktion von 84 mit Ammoniak zugänglich. Dieses fiel als Ammoniumsalz an.

6.4. Ringschlußreaktionen der Enamin-Acylierungsprodukte 64a, 64b, 64d und 66d

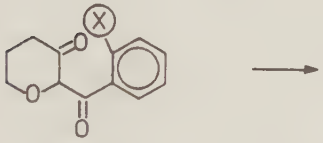
Mit 2-Acylpyranonen als 1,3-Dicarbonyl-Derivaten sollten Synthesen pyrananellierter Heterocyclen möglich sein, z.B. durch Kondensation mit Hydrazinen (zu Pyrrazolen), mit Hydroxylamin (zu Isoxazolen), mit Amidinen und Guanidinen (zu Pyrimidin-Derivaten). Deshalb setzte ich 64a mit Benzamidin um und erhielt das Pyranopyrimidin 88.



64a 87 88

Im ^{1}H-NMR-Spektrum war der Erfolg der Kondensation an einer Verdopplung der Protonenzahl im Aromatenbereich (5H ⟶ 10H) abzulesen. Auch Massen- und IR-Spektren sowie Elementaranalyse passen zur angegebenen Struktur.

Das Acylpyranon 64b hatte ich dargestellt, um das Pyranochromon 68b synthetisieren zu können.



64b ⓧ= $OCOCH_3$ 68b X= O

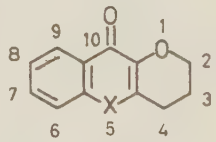
64d ⓧ= NO_2 68d X= NH

Tatsächlich erhielt ich beim Erhitzen von 64b in Chlorwasserstofflösung das Pyranochromon 68b, das durch Abspaltung der Schutzgruppe und intramolekularem Ringschluß entstanden war. Das ^{1}H-NMR-Spektrum des Pyranochromons 68b unterscheidet sich von dem des Pyranothiochromons 68c (das bereits in Abschnitt 6.3.1. diskutiert wurde) kaum. Die NMR-Daten der beiden Verbindungen sind in Tab. 3 zusammengestellt.

Auch die Synthese des Pyranochinolons 68d gelang ohne Schwierigkeiten mit o-Nitrobenzoylpyranon 64d als Ausgangssubstanz.

In chlorwasserstoff-gesättigtem Diethylether wird die Nitrogruppe durch Zinn-II-chlorid reduziert und anschließend findet der Ringschluß zum Chinolon 68d statt. Ähnlich wie beim Pyranochromon 68b und -thiochromon 68c kann die Struktur 68d aus den spektroskopischen Daten (NMR-Daten siehe Tab. 3) zusammen mit Elementaranalyse nachgewiesen werden.

Tab. 3: ^{1}H-NMR-Daten von 68b, 68c und 68d ($^{+}$) $CDCl_3$; $^{++}$) d_6-DMSO): δ (ppm) / J (Hz) / Multiplizität



68

	X	2-H	3-H	4-H	5-H	6-H - 8-H	9-H
68 b $^{+}$)	O	4,22/5,0/t	1,9 -2,4/m	2,84/6,0/t	-	7,17 - 7,8/m	8,3/8/2/dd
68 c $^{+}$)	S	4,37/5,0/t	1,9 -2,4/m	2,78/6,0/t	-	7,2 - 7,7/m	8,4-8,75/m
68 d $^{++}$)	NH	4,14/5,0/t	1,84-2,3/m	2,9 /6,5/t	11,85/ D_2O-Tausch	1,1 - 7,7/m	8,18/dd

Der Ersatz des γ-Pyronringsauerstoffs (X=O) durch andere Heteroatome (X=S oder NH) kommt im ^{1}H-NMR-Spektrum nur in geringfügigen Veränderungen der Signallagen - ausgenommen der des Periprotons (9-H) - zum Ausdruck. Es erschien daher interessant, die ^{13}C-NMR-Spektren der Verbindungen 68b, 68c und 68d zu messen, weil so der Einfluß von X auf die Kohlenstoffatome des γ-Pyronrings direkt erkennbar sein sollte.

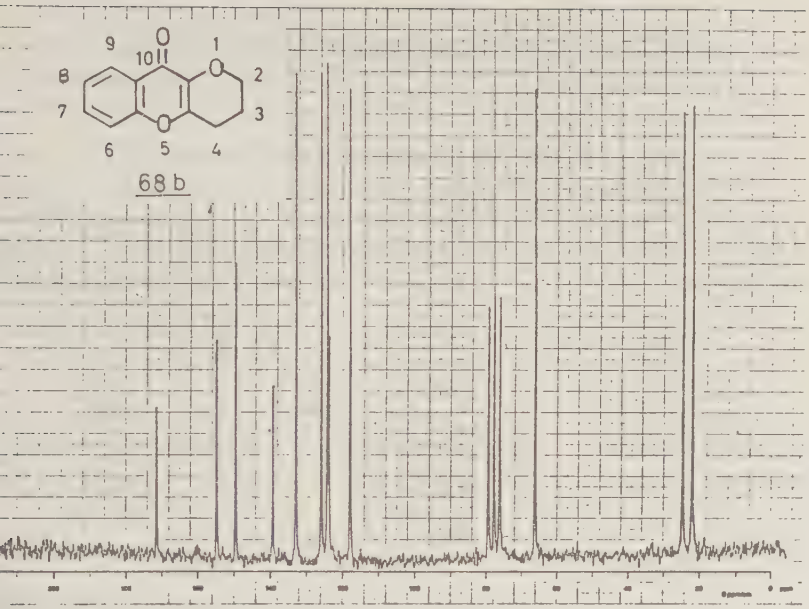
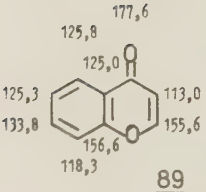


Abb. 16: ^{13}C-NMR-Spektrum von 68b in $CDCl_3$ (^{1}H-breitbandentkoppelt)

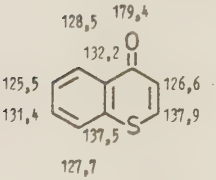
Die Signale bei δ = 21,0 ppm, δ = 23,7 ppm und 65,5 ppm werden, wie aus der chemischen Verschiebung, sowie der Spinmultiplizität (t) nach Offresonance-Entkopplung hervorgeht, durch die C-Atome in 3-, 4- und 2-Stellung des Pyranrings verursacht. Das Carbonylkohlenstoffatom (10-C) absorbiert bei 171,2 ppm (s). Berücksichtigt man die Spinmultiplizitäten und vergleicht die erhaltenen δ-Werte mit den chemischen Verschiebungen beim Chromon[71] (89), so gelingt auch die Zuordnung der Aromaten-C-Atome wie in Formel 68b gezeigt ist. Danach können zwei Singuletts+) bei δ = 149,1 ppm (4a-C)

+) Im Offresonance-Spektrum

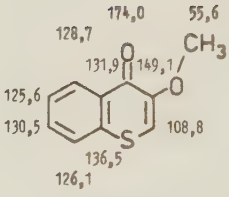
und 138,8 ppm (10a-C) nur von den Olefinkohlenstoffatomen des γ-Pyronrings (von 68b) verursacht werden.



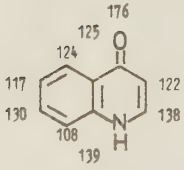
89



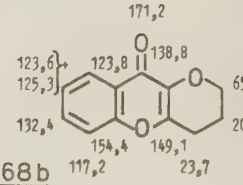
90



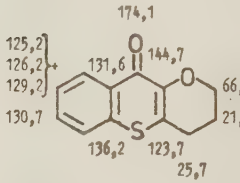
91



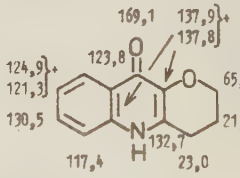
92



68b



68c



68d

In gleicher Weise können die Signale bei den Pyranothiochromon - 68c - und -chinolon - 68d - Spektren zugeordnet werden, in dem man mit den Spektren von 90[71], 91[++] und 92[72] vergleicht.

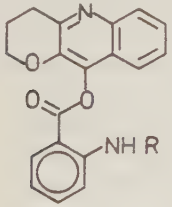
In allen Fällen bewirkt die Anellierung des Pyranrings im Vergleich zu den nicht anellierten Systemen 89, 90 und 92 eine Entschirmung (-I-Effekt des Sauerstoffs) der zum Sauerstoff des Pyranrings

+) Signalzuordnung nicht eindeutig möglich.

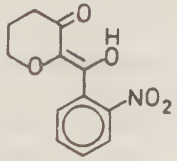
++) Ich danke Frl. Dr. G. Felbermeir für die Überlassung der Substanz.

α-ständigen (10a-C) und eine Abschirmung (+M-Effekt) der dazu β-ständigen (4a-C) Olefinkohlenstoffatome. Das Carbonylkohlenstoffatom erfährt durch die Anellierung ebenfalls eine deutliche Abschirmung (die Signale treten um 5 - 7 ppm bei höherem Feld auf).

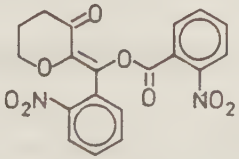
Das zur Pyrananonchinolonsynthese (s.o.) erforderliche Nitrobenzoylpyranon 64d konnte durch Spaltung des Vinylesters 66d mit Morpholin dargestellt werden; bei der Acylierung des Enamingemischs war 66d und nicht 64d entstanden (siehe Seite 53).



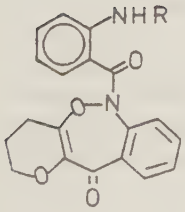
93a R = H
93b R = OH



64d

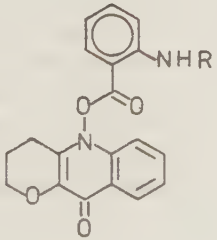


66d



I

oder



II

94a R = H
94b R = OCOCH$_3$

Unter den gleichen Bedingungen, die beim Nitrobenzoylpyranon 64d zum Chinolon 68d geführt hatten, versuchte ich den Vinylester 66d mit Zinn-II-chlorid umzusetzen, um 93 zu gewinnen. Ich erhielt eine Substanz, deren ^{1}H-NMR-Spektrum nicht gegen die Esterstruktur spricht.

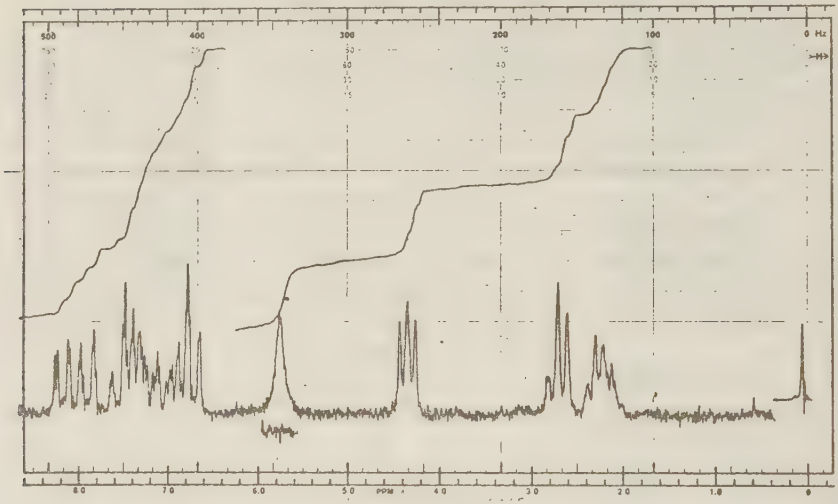


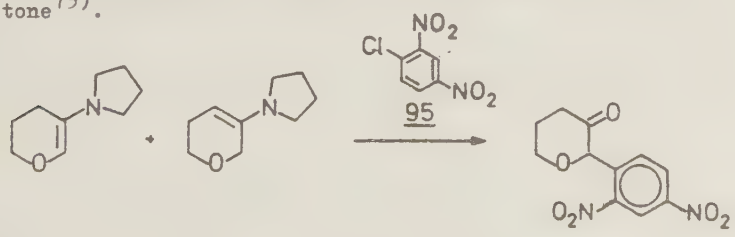
Abb. 17: ^{1}H-NMR-Spektrum von 94a in $CDCl_3$

Der in 2,3-Stellung anellierte Pyranring verursacht im ^{1}H-NMR-Spektrum die üblichen Signale, zwei Tripletts (δ = 4,30 ppm, J = 5,0 Hz, 2H; δ = 2,65 ppm, J = 6,5 Hz, 2H) und ein Multiplett (δ = 1,93 - 2,40 ppm, 2H). Mit der Struktur 93a sind ebenso die acht aromatischen Protonen (δ = 8,13 ppm, dd, J = 8/2 Hz, 1H; δ = 7,83 ppm, dt, J = 9/1 Hz, 1H; δ = 6,53 - 7,60 ppm, m, 6H) und die beiden austauschbaren Aminwasserstoffatome (δ = 5,72 ppm, 2H) zu vereinbaren. Wird die Substanz mit Acetanhydrid umgesetzt,

verschwindet das Signal der Aminogruppe und im ^{1}H-NMR-Spektrum der acetylierten Verbindung läßt sich bei δ = 10,8 ppm (1H) ein Signal nachweisen, das wie bei Amidprotonen üblich verbreitert ist. Im Massenspektrum der nicht acetylierten Verbindung tritt der Molpeak aber nicht bei m/e = 322 sondern, um 16 Masseneinheiten höher, bei m/e = 338 auf. Daraus muß eine mit der Struktur 93a nicht zu vereinbarende Summenformel gefolgert werden, die vier Sauerstoffatome ($C_{19}H_{18}N_2O_4$) an Stelle von drei ($C_{19}H_{18}N_2O_3$) berücksichtigt. Diese Formel stimmt auch mit der Elementaranalyse überein. Denkbare und mit den Daten zu vereinbarende, alternative Strukturen weisen die Formeln 94a I und 94a II auf. Diese Formeln sind auch mit der Tatsache zu vereinbaren, daß die Reduktion der Nitrogruppe auf einer höheren Oxidationsstufe als der des Amins stehen bleibt; für 93b (-NHOH anstelle -NH_2) würde dieses Argument nicht gelten. Zur endgültigen Entscheidung werden weitere Untersuchungen benötigt.

6.5. Arylierung des Enamingemischs 57 I mit 2,4-Dinitrochlorbenzol

Reaktive Arylhalogenide, wie z.B. 2,4-Dinitrochlorbenzol, reagieren mit Enaminen unter C-Arylierung; am besten geeignet sind Pyrrolidin- oder Hexamethylenimin-Enamine. Nach Hydrolyse entstehen dann α-Arylketone[73].



57 I 96

Zur Arylierung des Pyrrolidinenamingemischs 57 I setzte ich nur ein Drittel der berechneten Menge Arylhalogenid ein, um so an der Produktverteilung (Konkurrenzreaktion, unterschiedliche Reaktionsgeschwindigkeit der Isomeren) einen evt. regioselektiven Verlauf der Reaktion erkennen zu können - wie angegeben (siehe Seite 34) liegen die Isomeren in der Relation Δ^2 57 I : Δ^3 57 I = 64 : 36 vor. Nach 12 Stunden Reaktionsdauer wurde das Rohprodukt direkt auf eine Kieselgelsäule aufgetragen, auf der auch die Hydrolyse zum Keton erfolgte. Anschließend wurden die Carbonylverbindungen eluiert. Die erste, gelb gefärbte Zone wurde eluiert und nach Abdampfen des Lösungsmittels der verbleibende Rückstand aus Diethylether umkristallisiert.

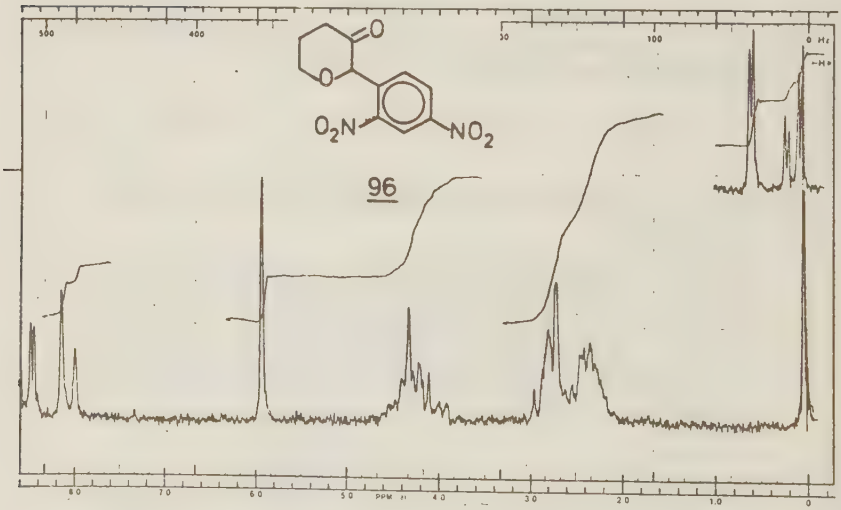


Abb. 18: ^{1}H-NMR-Spektrum von 96 in $CDCl_3$

Im ^{1}H-NMR-Spektrum der so gewonnenen, gelben Kristalle treten die zwei am Aromaten benachbarten Protonen bei δ = 8,02 ppm (J = 9,0 Hz, 1H) als Dublett und bei δ = 8,45 ppm (J = 9/2,5 Hz, 1H) als Doppeldublett auf. Die kleine Kopplung wird durch das dritte Aromatenproton - zwischen den Nitrogruppen - verursacht, das bei δ = 8,91 ppm (d, J = 2,5 Hz, 1H) absorbiert. Drei Multipletts (δ = 3,83 - 4,62 ppm, 2,53 - 2,98 ppm und 2,00 - 2,53 ppm) mit den Intensitäten von je 2H müssen von den CH_2-Gruppen - die Komplexität des Spektrums wird durch die "Fixierung" der Ringkonformation durch den Arylsubstituenten verursacht - des Pyranrings ($OCH_2CH_2CH_2$) hervorgerufen werden. Ein Singulett bei δ = 5,9 ppm (1H) ist nur mit einem in 2-Stellung aryliertem Pyranon zu vereinbaren - die Carbonylgruppe absorbiert bei 1715 cm^{-1}. Mit der Struktur des Arylketons 96, das in einer Ausbeute von 49 % (bezogen auf 95) isoliert wurde, sind auch Massenspektrum und Elementaranalyse im Einklang.

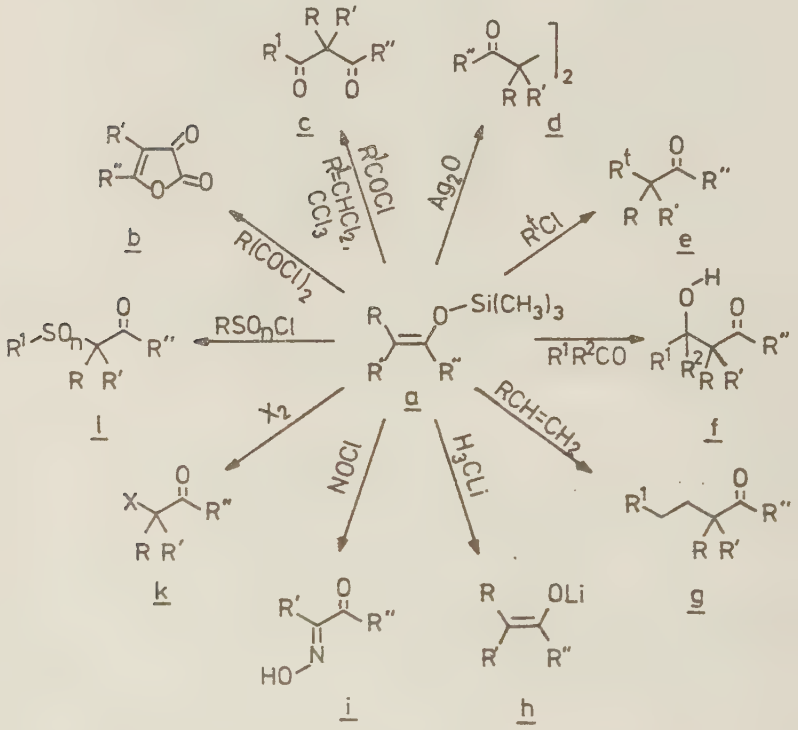
Weitere, zum Teil mit Pyranon 16 kontaminierte Eluate enthielten ebenfalls größere Mengen an 96, wie aus den Signalintensitäten des Singuletts (OCHCO) im ^{1}H-NMR-Spektrum gefolgert werden konnte.

Es ist nicht auszuschließen, daß das 4-Arylisomer mitentstanden ist, den überwiegenden Anteil stellt aber das 2-Arylisomer 96.

7. Silylenolether des 3-Tetrahydropyranons

7.1. Darstellung und Struktur

Trimethylsilylenolether - Derivate von Carbonylverbindungen - sind von besonderer präparativer Bedeutung.

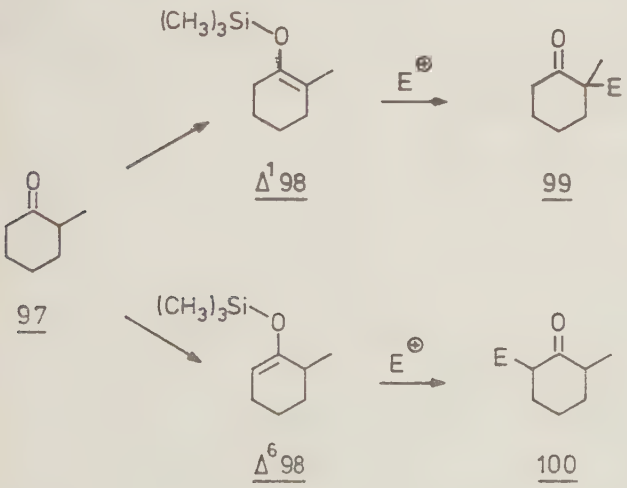


b - l Lit. 74)
e Lit. 75)
l Lit. 76)

So sind von a ausgehend Synthesen der entsprechenden α-Alkylketone (e), Aldoladdukte (f) und 1,3-Diketone (c) durch Reaktion mit Alkylhalogeniden,

Carbonylverbindungen bzw. Säurechloriden realisierbar. Heterosubstituenten können u.a. durch Reaktion mit Sulfensäurechloriden (l, n=o), Nitrosylchlorid (i) oder Halogenen (k) eingeführt werden. Durch Behandlung von a mit Silber-I-oxid, Oxalylchlorid oder einem acceptorsubstituierten Olefin (photochemisch) ist Dimerisierung (d), Bildung von Dihydrofurandionen (b) bzw. Michaeladdukten (g) zu erreichen; Lithiumenolate (h) lassen sich aus a durch Reaktion mit Methyllithium herstellen.

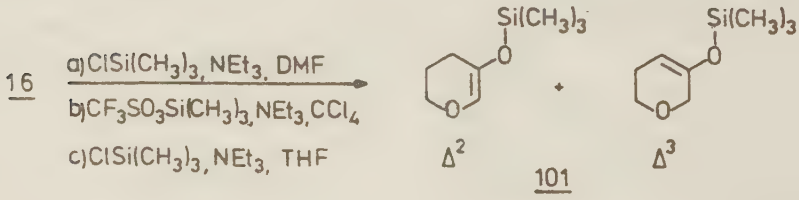
Unsymmetrische Ketone (z.B. 97) lassen sich außerdem durch thermodynamisch bzw. kinetisch kontrollierte Reaktionsführung in Silylenolether mit der verzweigteren (Δ^1 98) oder unverzweigteren Doppelbindung (Δ^6 98) überführen. Reaktion mit einem Elektrophil$^{+)}$ $(E)^{+)}$ gestattet es dann, je nach Wahl des Silylenolethers, regiospezifisch das eine (99) oder andere α-substituierte Keton (100) zu synthetisieren[74].



+) Es ist in vielen Fällen nachgewiesen worden, daß die elektrophile Addition regiospezifisch verläuft.

Silylenolether lassen sich auch mit Methyllithium zu Lithiumenolaten aufspalten, ohne daß sich die Lage der Doppelbindung ändert [74) 77)]. Diese Lithiumenolate können dann mit Elektrophilen unter nicht äquilibrierenden Bedingungen und damit unter Erhalt der Struktur zur Reaktion gebracht werden.

Mit dem Ziel, 2- oder 4-substituierte 3-Pyranone regiospezifisch zu synthetisieren, versuchte ich deshalb aus dem 3-Pyranon 16 die im thermodynamischen Gleichgewicht befindliche Silylenolethermischung (Δ^2 101 und Δ^3 101) herzustellen, in der Hoffnung, das eines der beiden Isomeren deutlich überwiegen würde.
Dazu erhitzte ich nach einem von House [78)] angegebenen Verfahren eine Mischung, die aus 16, Trimethylchlorsilan, Triethylamin und Dimethylformamid bestand, 45 Stunden rückfließend.



Mit Hilfe des ^{1}H-NMR-Spektrums der nach der Aufarbeitung erhaltenen Flüssigkeit kann zwischen den isomeren Silylenolether Δ^2 101 und Δ^3 101 unterschieden werden:
Das Olefinsignal des Δ^2-Isomers von 101, bei δ = 6,27 ppm (J = 1,5 Hz) tritt als Triplett, das des Δ^3-Isomers bei δ = 4,78 - 5,05 ppm als Multiplett auf. Mit einem Δ^2 101 : Δ^3 101-Isomerenverhältnis = 31 : 69, das durch Integration bestimmt werden kann, ist die

Reaktion nur wenig regioselektiv verlaufen. Ein ähnliches Ergebnis erhielt ich auch unter den von Simchen [79] für eine thermodynamische Äquilibrierung angegebenen Reaktionsbedingungen:
Nach Silylierung mit Trimethylsilyltrifluormethansulfonat, und anschließender Gleichgewichtseinstellung in Gegenwart von überschüssigem Silylierungsreagenz lagen die isomeren Silylenolether in der Relation+) Δ^2 101 : Δ^3 101 = 30 : 70 vor.

Bei der Silylierung des 2-Methylcyclohexanons (97) mit Trimethylchlorsilan/Triethylamin entnahm House[78] dem Reaktionsgemisch in Abständen Proben und analysierte sie, um so die Einstellung des thermodynamischen Gleichgewichts zwischen den Isomeren Δ^6 98 und Δ^1 98 beobachten zu können. Dabei stellte er fest, das nach 5 Stunden das unverzweigtere (Δ^6 98, kinetisches Produkt) zum verzweigteren Isomeren (Δ^1 98, thermodynamisches Produkt) in der Relation 45 : 51 vorlag (neben 4 % freiem Keton 97); nach 17 Stunden Reaktionsdauer in der Relation 38 : 61 (1 % freies 97) und nach 48 Stunden sowie nachfolgender Aufarbeitung im Verhältnis 22 : 77.

Ich wiederholte deshalb zum Abschluß meiner Untersuchungen die nach dem House'schen Verfahren durchgeführte Silylierungsreaktion mit dem Pyranon 16, entnahm in regelmäßigen Abständen Proben und bestimmte das Δ^2 101 : Δ^3 101-Isomerenverhältnis NMR-spektroskopisch:
Nach 1½ Stunden Reaktionsdauer lag der Anteil des Δ^3 101-Isomers mit einer Relation Δ^2 101 : Δ^3 101 = 5 : 95 wesentlich höher als nach der (vermeintlichen) thermodynamischen Gleichgewichtseinstellung (s.o.). Eine Isomerisierung und damit verbunden eine Abnahme des Δ^3-Isomerenanteils war nach 17 Stunden an der Relation Δ^2 101 : Δ^3 101 = 9 : 91 zu erkennen. Das thermodynamische Gleichgewicht war aber nicht wie ursprüng-

---

+) Ohne Isolierung NMR-spektroskopisch im Reaktionsgemisch bestimmt.

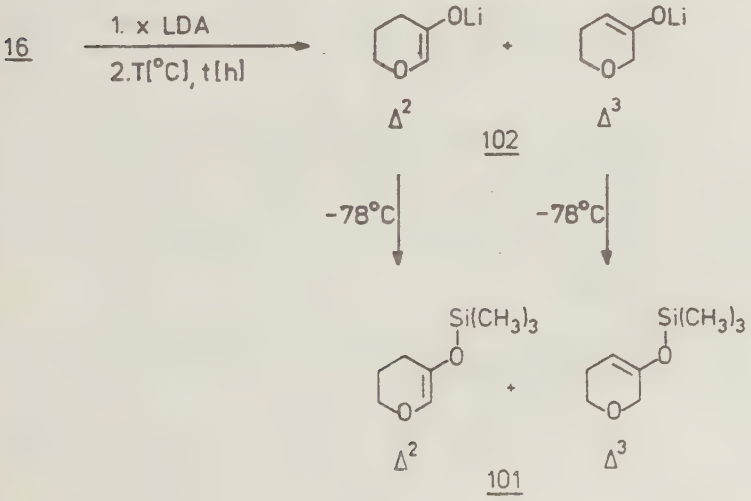
lich angenommen mit einer Isomerenrelation Δ^2 101 : Δ^3 101 = 30 : 70, sondern erst mit Δ^2 101 : Δ^3 101 = 69 : 31 (nach 49 Stunden) erreicht.
Daß die hier besprochenen Ergebnisse nicht im Widerspruch zu dem vorher erzieltem Resultat stehen (House'sches Verfahren, siehe Seite 70), läßt sich wie folgt erklären:
Bei der Probenentnahme wurde durch den Schutzgasstrom (N_2) leicht flüchtiges Trimethylchlorsilan ausgeblasen und dadurch eine (meßbare) Temperatursteigerung, verbunden mit einer rascheren Äquilibrierung, verursacht, z.B. betrug die Innentemperatur nach 41 Stunden und 3 Probenentnahmen 120° C und die Δ^2 101 : Δ^3 101-Isomerenrelation 46 : 54. Im Vergleich dazu wurde bei einem erneuten Ansatz nach derselben Reaktionsdauer, aber ohne vorherige Probenentnahme eine Innentemperatur von 112° C und eine Δ^2 101 : Δ^3 101-Isomerenrelation = 15 : 85 ermittelt.

In einem erneuten Silylierungsversuch ersetzte ich daher das Lösungsmittel Dimethylformamid durch Tetrahydrofuran, um die Reaktionstemperatur zu senken und so, wenn möglich, die Isomerisierung zum Δ^2-Isomeren 101 zu unterdrücken - zuerst war nahezu ausschließlich das Δ^3- Isomere 101 nachzuweisen (siehe oben). Nach 48 Stunden Reaktionsdauer konnte ich Δ^3 101 in 79 proz. Ausbeute isolieren. Die Reaktion war regioselektiv zum Δ^3-Isomeren verlaufen - im ^{1}H-NMR-Spektrum fehlt das Olefinproton des Δ^2-Isomeren bei δ = 6,27 ppm.

Vor allem bei den von Simchen[79)] beschriebenen Silylierungsreaktionen unsymmetrischer Ketone ist auffällig, daß das primär gebildete, kinetisch kontrolliete Reaktionsprodukt überwiegend aus dem unverzweigteren Isomeren besteht (siehe auch das oben beschriebene Experiment von House), während nach thermodynamischer

Gleichgewichtseinstellung das verzweigtere Isomere dominiert.
Ein ähnliches Verhalten ist hinsichtlich Bildung und Stabilität von Enolaten (z.B. Lithiumenolat) unsymmetrischer Ketone festzustellen[80]:
Kinetisch kontrollierte Deprotonierung (z.B. mit LDA bei -78° C) erzeugt überwiegend das unverzweigtere Enolat und unter thermodynamischen Bedingungen (z.B. ΔT, protisches Lösungsmittel) erweist sich das verzweigtere als das stabilere Isomere.
Bei der Silylierung des Pyranons 16 entsteht als erstes (kinetisch kontrolliert) der Δ^3-Silylenolether 101, der dann unter thermodynamischen Reaktionsbedingungen teilweise in das Δ^2-Isomer umlagert.
Bei einem zu dem der oben genannten Ketone analogen Verhalten sollte die kinetische Deprotonierung des Pyranons 16 hauptsächlich zum Δ^3-Enolat 102 führen, das dann unter thermodynamischen Bedingungen teilweise zum Δ^2-Enolat 102 isomerisiert.

Zur Überprüfung dieser Hypothese wurde das Pyranon 16 in mehreren Versuchen bei -78° C unter Verwendung verschiedener Äquivalente (x) LDA deprotoniert.



Die Reaktionsmischung wurde dann in der angegebenen Zeit (t) bei der angegebenen Temperatur (T) gerührt, auf -78° C abgekühlt und mit einer Trimethylchlorsilan/Triethylamin-Mischung versetzt, wodurch die Enolate 102 in die entsprechenden Silylenolether 101 überführt wurden. Die Bestimmung der Isomerenzusammensetzung erfolgte NMR-spektroskopisch durch Integralauswertung und wurde pro Ansatz zweimal durchgeführt:
Eine Probe (Probe I) wurde 5 Minuten nach Zusatz des Silylierungsreagenzes entnommen und, ebenso wie eine weitere Probe (Probe II), die dem nach 60 Minuten hydrolisiertem Reaktionsansatz entstammte, analysiert.

Tab. 4: Δ^2 101 : Δ^3 101-Isomerenrelationen

Nr.	x LDA (equ)	T (°C)	t (h)	Δ^2 101 : Δ^3 101 Probe I	Probe II
1	1,5	-78	0,5	23 : 77	37 : 63
2	1,1	-78	0,5	23 : 77	23 : 77
3	1,0	RT	2,0	21 : 79	23 : 77
4	0,91	-78	2,0	18 : 82	19 : 81
5	0,91	-78	5,0	15 : 85	14 : 87
6	0,91	-78/-45	2,0/0,75	7 : 93	10 : 90
7	0,91	-20	1,0	0 :100	0 :100

Bei der Deprotonierung unter kinetischen Bedingungen (Nr. 1 - 3), d.h. bei -78° C und mit mindestens der berechneten Menge LDA - eine thermodynamische Äquilibrierung ist bei Lithiumenolaten nur in Gegenwart eines Protonendonators z.B. von überschüssigem Keton zu beobachten[81] - stimmten alle ermittelten Δ^2 101 : Δ^3 101-Relationen (23 : 77) weitgehend überein. Das davon abweichende Ergebnis bei Probe II, Versuch Nr. 1,

wird erst bei der Aufarbeitung[+)] durch den beträchtlichen LDA-Überschuß verursacht.

Sobald eine thermodynamische Gleichgewichtseinstellung durch einen 10 proz. Überschuß an freiem Keton (als Protonenquelle) möglich war, ließ sich in Abhängigkeit von Äquilibrierungsdauer und -temperatur eine deutliche Veränderung der Isomerenzusammensetzung feststellen (Nr. 4 - 7).

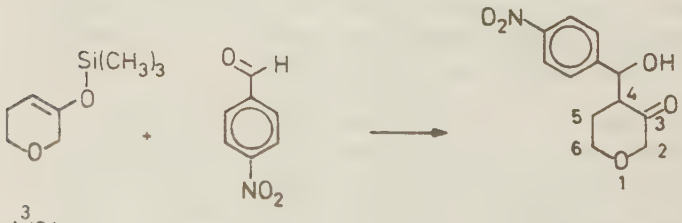
So hatte sich nach 2 Stunden bei -78° C und einer weiteren 3/4 Stunde bei -45° C (Nr. 6) der Anteil des Δ^3 101-Isomeren auf 90 % erhöht. Wurde die Gleichgewichtseinstellung, die bei Lithiumenolaten im allgemeinen relativ lange dauert[81)], durch eine Temperaturerhöhung auf -20° C beschleunigt, war neben dem Δ^3-Isomer kein Δ^2-Isomer, dafür aber erhebliche Mengen an Pyranonkondensationsprodukten nachzuweisen, wodurch die Aussagekraft dieses Versuchs eingeschränkt ist.

Im Gegensatz zur Silylierungsreaktion, bei der primär (kinetisch kontrolliert) ausschließlich das Δ^3-Isomer 101 gebildet wird, daß dann in das Δ^2-Isomer übergeht, führte kinetische Deprotonierung zu einer 23 : 77 = Δ^2 102 : Δ^3 102-Isomerenmischung, die sich unter thermodynamischen Bedingungen zugunsten des Δ^3-Isomers 102 verändert. Beim Lithiumenolat 102 muß deshalb, anders als beim Silylenolether, die Lage der Doppelbindung in Δ^2-Stellung des Pyranrings thermodynamisch weniger begünstigt sein als in Δ^3-Stellung - evt. wegen einer Destabilisierung der damit verbundenen höheren Ladungsdichte an 2-C durch den benachbarten Sauerstoff.

+) Eine unmittelbar vor der Aufarbeitung entnommene Probe des Reaktionsansatzes Nr. 1, die direkt vermessen wurde, weist auch die unter kinetischen Bedingungen gefundene Δ^2 101 : Δ^3 101-Isomerenrelation (24 : 76) auf.

7.2. Umsetzungen des Silylenolethers Δ^3 101 mit Carbonylverbindungen - Aldoladdukte und Kondensationsprodukte

Nach Aktivierung durch Titan-IV-chlorid lassen sich Carbonylverbindungen mit Silylenolethern unter milden Reaktionsbedingungen und mit guten Ausbeuten zu Aldoladditionsprodukten[82] umsetzen.
Vorteil der Methode gegenüber der "normalen" Aldolreaktion liegen neben der Vermeidung von Di-, Poly- und Autokondensationsprodukten vor allem in der Regiospezifität der Addition, wenn Silylenolether unsymmetrischer Ketone eingesetzt werden[82)83].
Ich ließ deshalb p-Nitrobenzaldehyd 60p unter Zusatz von Titan-IV-chlorid mit dem Δ^3-Isomer des Silylenolethers 101 reagieren.



$\Delta^3$101 60p 103p

Nach Aufarbeitung des Reaktionsgemischs schied sich das Aldoladdukt 103p aus Methanol in Form farbloser Kristalle ab. Im Massenspektrum tritt das höchste, nachweisbare Massenbruchstück bei m/e = 233 auf und ist damit für die Mol-Masse von 103p um 18 Masseneinheiten zu niedrig; die Dehydratisierung zum α-β-ungesättigten Keton muß im Massenspektrometer stattgefunden haben, wie OH- (3430 cm^{-1}, breit) und C=O-Valenzschwingungen (1715 cm^{-1}) im IR-Spektrum zeigen.

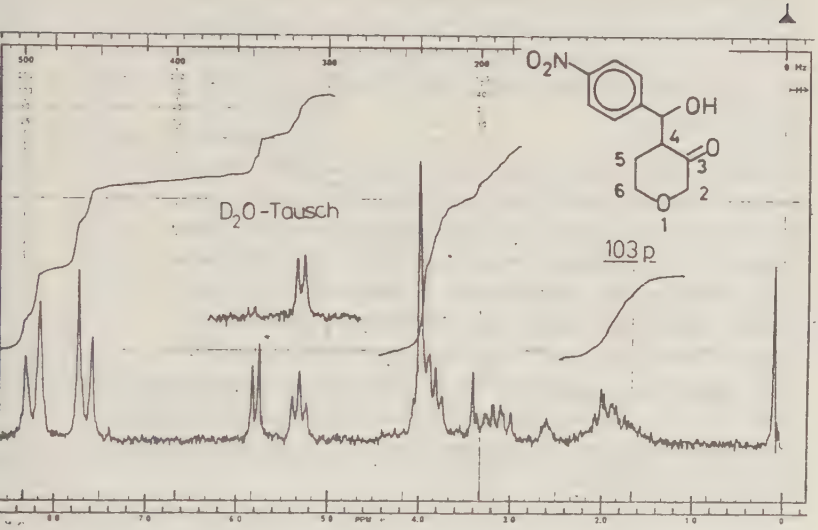


Abb. 19: ^{1}H-NMR-Spektrum von 103p in d_6-DMSO

Im ^{1}H-NMR-Spektrum wird wegen der Einführung der Hydroxybenzylgruppe und der damit verbundenen Fixierung der Ringkonformation ein komplexeres Signalmuster der Pyranringprotonen als sonst verursacht: So ist das -O-CH_2-Signal (6-C) bei δ = 3,57 - 4,03 ppm nicht mehr als Triplett zu erkennen und das der Protonen an 5-C (δ = 1,32 - 2,20 ppm, m, 2H) noch stärker als sonst aufgespalten - in diesem Bereich absorbieren auch die Protonen der isolierten CH_2-Gruppe (2-C: δ = 3,88 ppm). Durch die Aromatenprotonen des Hydroxybenzylrestes werden zwei Dubletts bei δ = 7,55 ppm (J = 9,0 Hz, 2H) und δ = 8,12 ppm (J = 9,0 Hz, 2H) verursacht. Das Proton in Benzylstellung tritt wegen der Kopplung mit dem Hydroxylproton (OH: δ = 5,7 ppm, J = 4,5 Hz, d, 1H) und dem tertiären

Wasserstoffatom des Pyranrings (an 4-C: δ = 2,82 - 3,23 ppm, m, 1H) als Triplett (δ = 5,20 ppm, J = 4,5 Hz, 1H) auf und nach D_2O-Zusatz, wodurch die Kopplung mit dem Hydroxylproton aufgehoben wird, als Dublett.

Da im ^{1}H-NMR-Spektrum nur das Signal eines Benzylprotons nachweisbar ist, kann das isolierte Produkt nur eines der beiden möglichen Diastereomere enthalten; das ist vermutlich durch die Kristallisation bedingt. Ob die Erythro- oder Threoform vorliegt, läßt sich durch das ^{1}H-NMR-Spektrum nicht entscheiden, da hier eine eindeutige Zuordnung[84] nur möglich ist, wenn die Spektren beider Diastereomerer für einen Vergleich zur Verfügung stehen (Kopplungskonstanten des Benzylprotons OC<u>H</u> mit dem benachbarten Pyranringproton C<u>H</u>CO).

<u>103p</u> <u>62p</u>

Zur Darstellung des 4-Nitrobenzylidenpyranons <u>62p</u> erhitzte ich eine Benzollösung des Aldoladdukts <u>103p</u> unter Zusatz einer katalytischen Menge p-Toluolsulfonsäure rückfließend. Nach DC-Kontrolle war bereits nach einer Stunde die Dehydratisierung vollständig und ich erhielt nach Aufarbeitung ein kristallines Produkt, dessen Struktur <u>62p</u> mit dem ^{1}H-NMR-Spektrum übereinstimmt.

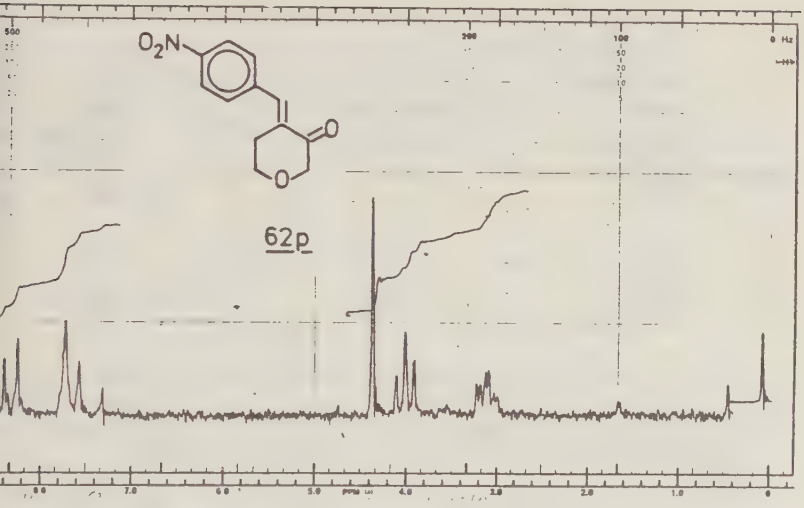
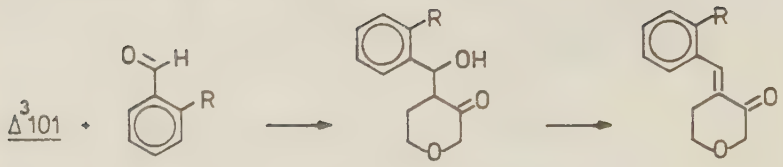


Abb. 20: ^{1}H-NMR-Spektrum von 62p in $CDCl_3$

Ein Singulett bei δ = 4,30 ppm (2H) spiegelt die isolierte CH_2-Gruppe wider; ein Triplett bei δ = 3,67 ppm (J = 5,5 Hz, 2H) repräsentiert zusammen mit einem Sextett bei δ = 3,02 ppm (J = 5,5/2,5 Hz, 2H, die Aufspaltung wird durch die benachbarte CH_2-Gruppe und das Olefinproton in Allylstellung verursacht) das OCH_2CH_2-Fragment des in 4-Stellung substituierten Pyranrings. Anhand der Absorptionen der Aromatenprotonen (δ = 8,23 ppm, J = 9,5 Hz, d, 2H; δ = 7,53 ppm, J = 9,5 Hz, d, 2H) und des Olefinprotons (δ = 7,63 ppm, 1H; fällt mit einem Dublett zusammen) läßt sich der p-Nitrobenzylidensubstituent nachweisen.



60o 103o 62o

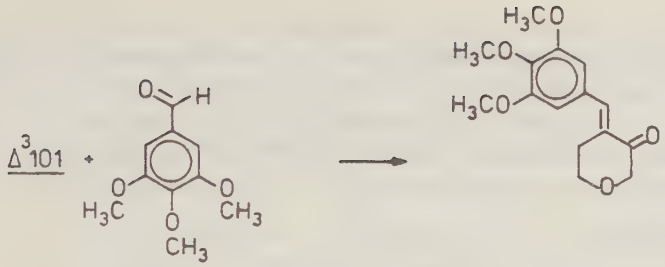
60a 103a 62a

o: R = NO_2

a: R = H

Um die beschriebene 4-Benzylidenpyranonsynthese auch mit anderen Aldehydkomponenten zu erproben, setzte ich den Silylenolether Δ^3 101 mit o-Nitrobenzaldehyd (60o) bzw. Benzaldehyd (60a) in Gegenwart von Titan-IV-chlorid um und erhielt die entsprechenden Aldoladdukte 103o bzw. 103a.

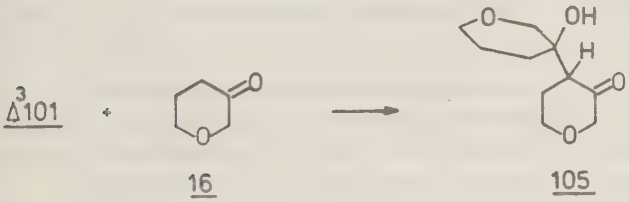
Während 103o ohne Schwierigkeiten in siedendem Benzol mit katalytischer Menge p-Toluolsulfonsäure zu 62o dehydratisiert werden konnte, war bei 103a unter diesen Bedingungen überwiegend eine rückläufige Reaktion festzustellen, die ich bereits beim Umkristallisieren (von 103a) beobachtet hatte. Das 4-Benzylidenpyranon 62a konnte ich schließlich auch hier isolieren, indem ich die Dehydratisierung von 103a bei Raumtemperatur unter Verwendung 85 proz. Phosphorsäure durchführte. Dabei wurde die Rückreaktion zu Aldehyd und Keton weitgehend vermieden.



36 104

Die Reaktion des Silylenolethers Δ^3 101 mit Trimethoxybenzaldehyd 36 unter Zusatz von Titan-IV-chlorid führte unmittelbar zum dehydratisierten Produkt 104. Die Ursache für die direkte Bildung von 104, dem Regioisomer von 38 (siehe Seite 18), ist auf eine zeitweilig höhere Reaktionstemperatur (nach 1 Stunde bei -78° C eine weitere Stunde bei Raumtemperatur anstatt bei 0° C) zurückzuführen.

Wie mit Aldehyden reagieren Silylenolether auch mit Ketonen[82] zu Aldoladdukten.



16 105

Ich isolierte bei der Verwendung von 16 als Carbonylkomponete ein Pyranondimeres, wie aus dem Molpeak bei m/e = 200 im Massenspektrum und der Elementaranalyse hervorgeht. Eine im Infrarotspektrum nachweisbare Hydroxycarbonylgruppierung ($\tilde{\nu}_{OH}$ = 3390 cm^{-1}; $\tilde{\nu}_{C=O}$ = 1715 cm^{-1})

und die Verknüpfung des Pyranrings - wie aus der chemischen Verschiebung und der Spinmultiplizität (δ = 2,87 ppm, J = 11/7 Hz, dd, 1H) des tertiären, zur Carbonylgruppe benachbarten H-Atoms (CHCO) gefolgert werden kann - bestätigen die für das Aldoladdukt erwartete Struktur 105.

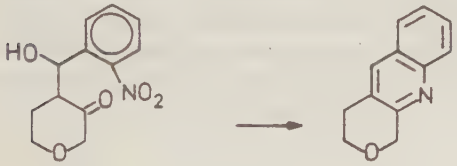
In Ergänzung zu den Kondensationsreaktionen in 2-Stellung des Pyranonrings (siehe Abschnitt 5.1. und 6.2.), die unter anderem über das Enamingemisch 57 III durchgeführt wurden, ermöglicht der Silylenolether Δ^3 101 die Einführung von Hydroxyalkylsubstituenten in die 4-Stellung des Pyranonrings. Die Reaktionen verlaufen regiospezifisch und mit guten Ausbeuten zu den in 4-Stellung substituierten Pyranonen und unterscheiden sich somit vorteilhaft von den Umsetzungen mit den Pyranon-Enaminen 57 (siehe Seite 42).

7.3. Umsetzung der Aldoladdukte und Kondensationsprodukte

7.3.1. Pyranochinolin durch Aldoladduktcyclisierung

Friedländer'sche Chinolinsynthesen mit dem Tetrahydropyranon 16 waren entweder kaum regioselektiv verlaufen oder führten, abhängig vom verwendeten Aminoketon, zu Isomeren mit jeweils unterschiedlicher Orientierung am Pyranring (siehe Abschnitt 5.2.). Bei Kondensationen des Enamingemischs 57 III mit Aminoketonen entstand zwar immer überwiegend das [3,2-b]-pyrananellierte Chinolinisomere, die Regioselektivität war aber mäßig und die Ausbeute schlecht.

Nachdem es mir mit dem Silylenolether Δ^3 101 gelungen war, eine Hydroxybenzylgruppe regiospezifisch in die 4-Stellung des Pyranrings einzuführen, wollte ich überprüfen, ob sich ein Aldoladdukt wie 103o - nach Reduktion der Nitrogruppe - zum Chinolin 41a cyclisieren läßt.



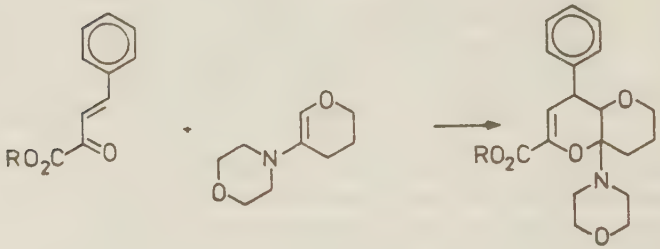
103 o 41a

Um die Nitro- zur Aminogruppe zu reduzieren, versetzte ich eine siedende Ethanollösung von 103o mit Natriumdithionit und isolierte das in Methylenchlorid lösliche Reaktionsprodukt. Das Dünnschichtchromatogramm und das ^{1}H-NMR-Spektrum zeigten, daß sich das regioisomere Pyrano[3,4-b]-chinolin 41a als einziges Reaktionsprodukt gebildet hatte.

Der einheitliche Reaktionsverlauf und die hohe Ausbeute (67 %) demonstrieren die Vorteile dieser Chinolinsynthese.

7.3.2. Cycloadditionen mit 4-Benzyliden-tetrahydro-3-pyranonen

[4 + 2]-Cycloadditionen von α-β-ungesättigten Ketonen als Heterodienen mit Enaminen, Enolethern oder Alkenen als Dienophilen sind erprobte Methoden zur Synthese substituierter Pyrane und Chromane[85)86)].
Nach diesem Verfahren hat Winkler[87)] durch Reaktion des auf Seite 31 beschriebenen Enamins 57 III mit dem Enon 106 das Pyranopyran 107 hergestellt.

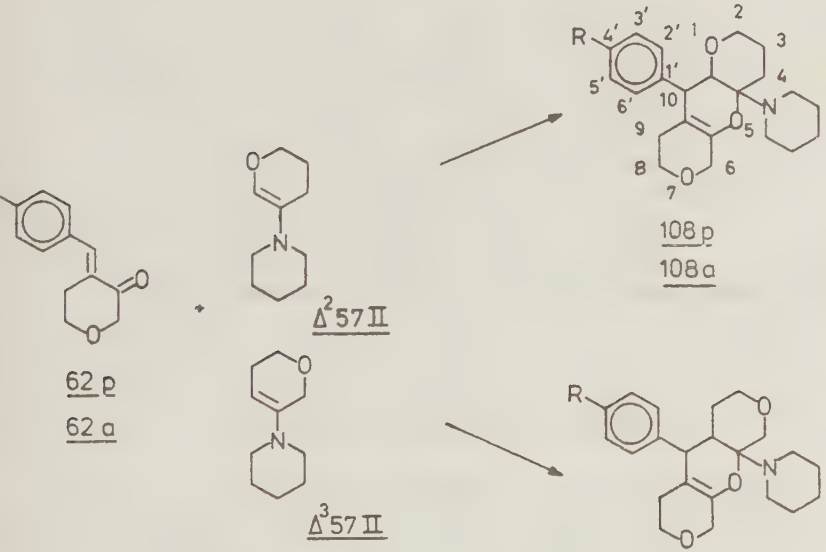


106 57 III 107

Analog dazu ist die Darstellung eines Dipyranopyrans denkbar, wenn man nämlich den Benzylidenbrenztraubensäureester 106 durch ein Benzylidenpyranon ersetzt. Diese Umsetzung wollte ich erproben, zumal die 4-Benzylidenpyranone 62 durch Aldoladdition und Dehydratisierung (Abschn. 7.2.) gut zugänglich waren.

Beim Erwärmen von 62p mit 57 II in Benzol, erhielt ich ein Gemisch von zwei Produkten, das sich durch fraktionierte Kristallisation trennen ließ.

Anhand der Infrarotspektren läßt sich weder für das Hauptprodukt (1. Kristallfraktion) noch für das Nebenprodukt entscheiden, ob die Reaktion nach Art einer [2 + 2]- oder [4 + 2]-Cycloaddition verlaufen war. Zwar treten im IR-Spektrum Banden (1715 cm^{-1}, 1. Kristallfraktion; bzw. 1710 cm^{-1}, 2. Kristallfraktion) in dem für Carbonylgruppen typischen Bereich auf und sprechen damit für eine [2 + 2]- Cycloaddition, aber gleichzeitig ist zu bedenken, daß gerade bei Enolethern C=C-Schwingungen um 1700 cm^{-1} nicht selten sind und so Carbonylgruppen vortäuschen können (siehe z.B. Volkmann[88]).



Eine Entscheidung erlaubt jedoch das ^{13}C-NMR-Spektrum, wie am Beispiel des Hauptprodukts (108p) erläutert sei:

Werden die Aromaten-C-Atome durch Vergleich mit den anhand von Inkrementabellen[89] errechneten chemischen Verschiebungen zugeordnet (1'-C: δ = 148,4 ppm, s; 2'-C und 6'-C: δ = 130,7 ppm, d; 3'-C und 5'-C: δ = 123,0 ppm, d; 4'-C: δ = 146,1 ppm+), s) verbleiben nur noch zwei bei tiefem Feld absorbierende C-Atome.

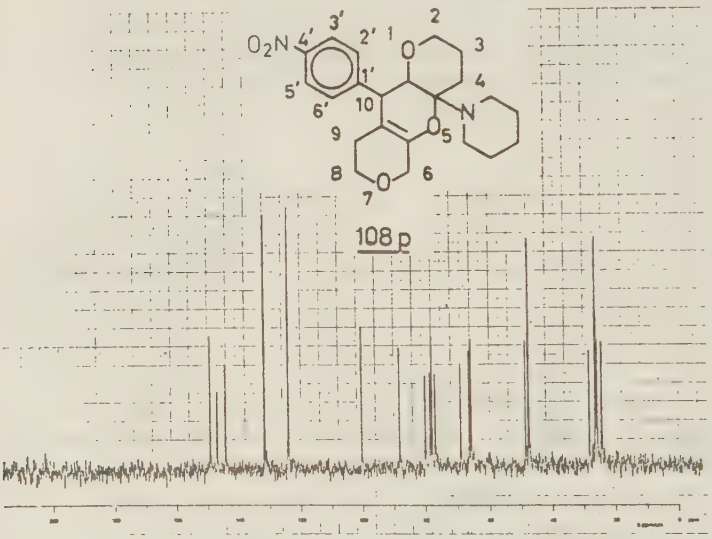


Abb. 21: ^{13}C-NMR-Spektrum von 108p in $CDCl_3$

Deren chemischen Verschiebungen (δ = 99,1 ppm, s; δ = 143,4 ppm+), s) stimmen mit den zu erwartenden Werten für die olefinischen C-Atome (5a-C und 9a-C) von 108p überein. Eine Carbonyl-C-Absorption ist nicht nachzuweisen. Das spricht gegen eine [2 + 2]- und für eine [4 + 2]-Cycloaddition. Damit und mit der Struktur des Addukts 108p sind auch die chemischen Verschiebungen und Spinmultiplizitäten der übrigen Signale im Einklang.

+) Signale evt. vertauscht.

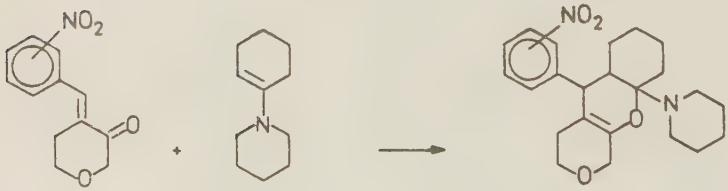
Das O-N-Acetal-C-Atom absorbiert bei δ = 86,9 ppm (4a-C, s), die sauerstoffsubstituierten C-Atome bei δ = 67,6 ppm (t), δ = 64,9 ppm (t), δ = 64,4 ppm (t) (2-C, 6-C und 8-C) und δ = 76,5 ppm (10a-C, d) und das Benzyl-C-Atom bei δ = 47,2 ppm (10-C, d). Die CH_2-Gruppen (3-C, 4-C und 9-C) der Pyranringe sind bei δ = 26,6 ppm, δ = 24,2 ppm und δ = 22,8 ppm als Tripletts nachzuweisen, die Signale bei δ = 46,2 ppm (t), δ = 24,7 ppm (t) und δ = 24,5 ppm werden von den CH_2-Gruppen des Piperidinrings verursacht.

Daß auch das Nebenprodukt (2. Kristallfraktion) durch eine [4 + 2]-Cycloaddition entstanden ist, kann in ähnlicher Weise gefolgert werden - eine Carbonyl-Absorption fehlt im ^{13}C-NMR-Spektrum und es treten zwei Olefin-C-Signale auf. Im Unterschied zum ^{13}C-NMR-Spektrum von 108p läßt sich eine O-substituierte CH_2-Gruppe mehr nachweisen (4 anstatt 3), andererseits aber eine nur C-substituierte CH_2-Gruppe weniger nachweisen (zu den Pyranringen; 2 anstatt 3). Zudem fehlt das Signal der O-substituierten CH-Gruppe und ein tertiäres C-Atom absorbiert bei δ = 38,6 ppm (d).
Eben diese Veränderungen (für die Pyranring-C-Atome: statt 3 OCH_2 → 4 OCH_2; statt 3 CH_2 → 2 CH_2; statt OCH → CH) sind zu erwarten, wenn man das Sauerstoffatom in 1-Stellung mit der CH_2-Gruppe in 3-Stellung vertauscht; man gelangt so zu Formel 109p, also dem [4 + 2]-Cycloaddukt von 62p mit dem Δ^3-Isomeren von 57 II.

In einem weiteren Versuch setzte ich das elektronenreichere 4-Benzyliden-3-pyranon 62a mit 57 II um. Dabei war festzustellen, daß die Substanzen sich in Benzol nur wenig umgesetzt hatten, in Methanol dagegen die Reaktion nach wenigen Stunden vollständig abgelaufen war. Wieder waren beide Regioisomeren, 108a als Haupt- und 109a als Nebenprodukt entstanden. Eine (vollständige) Trennung durch fraktionierte Kristallisation

gelang hier nicht. Das ging aus dem ^{13}C-NMR-Spektrum hervor, das neben den Signalen von 108a die von 109b aufweist, wenn auch mit sehr viel geringerer Intensität.

Die Bildung solcher regioisomerer Produkte kann dagegen bei Verwendung von 110 (als dem Enamin eines symmetrischen Ketons) ausgeschlossen werden.



62p
62a

110

111p
111o

p: para-NO_2
o: ortho-NO_2

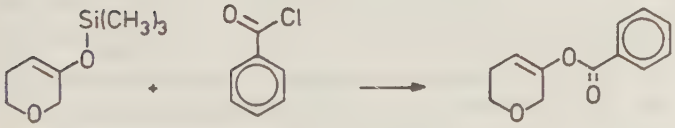
Nach Cyclisierung von 62p mit 110 isolierte ich nur das Dipyran 111p. In gleicher Weise verlief die Umsetzung von 62o zu 111o. Spektraldaten und Elementaranalysen sind mit den angegebenen Strukturen im Einklang.

7.4. Acylierung des Silylenolethers Δ^3 101

7.4.1. Kann man Silylenolether direkt acylieren?

Um mehr über regioselektive Reaktionen am 3-Pyranon 16 zu erfahren und um Regioisomere zu den 2-Acyl-3-pyranonen zu synthetisieren, erschien es mir interessant, die 4-Acyl-3-pyranone herzustellen. Zur Darstellung solcher ß-Dicarbonylverbindungen - möglichst in einer regiospezifischen Synthese - sollte der Silylenolether Δ^3 101 wegen der Doppelbindung in Δ^3-Stellung geeignet sein.

Direkte C-Acylierungen der Silylenolether sind, anders als bei Silylketenacetalen[74], nur mit besonders reaktiven Säurechloriden wie Dichlor- oder Trichloracetylchlorid beschrieben[90]. Eine Aktivierung des Säurechlorids durch Verwendung von Katalysatoren wie Quecksilber-II-chlorid oder N-(4-Pyridyl)pyrrolidin hat anstelle der C- eine O-Acylierung zur Folge[74].



$\Delta^3$101 63a 112

Mir gelang bei dem Versuch, den Silylenolether Δ^3 101 mit Benzoylchlorid (63a) in Gegenwart von Antimon-V-chlorid zu acylieren, ebenfalls nur die Isolierung des O-Acylprodukts 112.

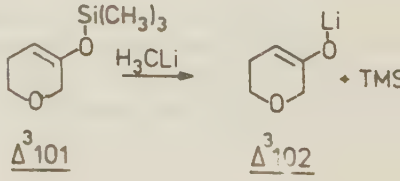
Inzwischen wurde ein vielleicht breiter anwendbares Verfahren der C-Acylierung von Silylenolethern mit Acetyltetrafluoroborat (aus Acetylfluorid und Bortrifluorid herstellbar) beschrieben[91].

7.4.2. Acylierungen des (aus Δ^3 101 erzeugten) Lithiumenolats Δ^3 102; Synthese von 4-Acyl-3-pyranonen

Die regioselektive Einführung eines Substituenten in α-Stellung zur Carbonylgruppe gelingt u.a. durch Reaktion eines Elektrophils mit einem selektiv erzeugten Enolat[80]. Auf diese Weise gelingt auch die Einführung von Acylgruppen[59)92)]. Dabei ist es für die C-Acylierung besonders günstig, wenn die Reaktion in einem wenig polaren Lösungsmittel durchgeführt wird (das Metallenolat liegt dann als Kontaktionenpaar oder kovalente Spezies vor) und wenn als Acylierungsreagenz ein Säurechlorid und als Enolat z.B. ein Lithiumsalz verwendet wird[92)93)].

Da die Spaltung von Silylenolethern mit Methyllithium als Methode zur regiospezifischen Erzeugung von Lithiumenolaten beschrieben wurde [77] und zwar in aminfreien Lösungen - im Gegensatz zu den mit LDA erzeugten Enolatlösungen (Säurechloride!) -, bietet sich für die selektive Einführung von Acylgruppen in die 4-Stellung des Pyranrings folgender Weg an:

1. Methyllithiumspaltung des Silylenolethers zum Enolat Δ^3 102;

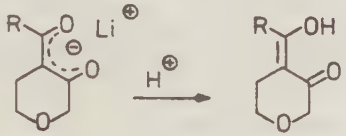


$\Delta^3$101 $\Delta^3$102

2. Reaktion von Δ^3 102 mit einem halben Moläquivalent+) Säurechlorid in einem wenig polaren Lösungsmittel (Toluol);

$\Delta^3$102 113

3. Freisetzung der Dicarbonylverbindung 114 durch Hydrolyse.



113 114

Ich versetzte deshalb eine Tetrahydrofuranlösung des Silylenolethers Δ^3 101 bei Raumtemperatur mit der entsprechenden Menge einer etherischen Methyllithiumlösung, entfernte nach 1 ½ Stunden Reaktionsdauer (RT) einen Teil des Lösungsmittels durch Abziehen im Vakuum (bei 0° C) und kühlte schließlich auf -78° C ab. Nach Verdünnen der Enolatlösung mit Toluol++) und nach Zusatz von Benzoylchlorid wurde die Reaktionslösung auf -10° C erwärmt und dann in eine Mischung aus Pentan und Salzsäure gegossen. In der neutral gewaschenen organischen Phase fiel nach kurzer Zeit ein farbloser Niederschlag aus, der abgetrennt wurde, aus der Mutterlauge wurde das Hauptprodukt isoliert.

+) Wie aus Gleichung 2 hervorgeht, wird ein halbes Moläquivalent des Lithiumenolats bei der Deprotonierung der Dicarbonylverbindung verbraucht. Von Seebach[92] wurde inzwischen eine Methode zur (1 : 1)-Acylierung publiziert.

++) Vorher zugesetzt würde Toluol die Reaktionsdauer der Silylenoletherspaltung verlängern.

Eine positive Eisen-III-chloridreaktion der so erhaltenen Substanz und eine Bande bei 1615 cm^{-1} im IR-Spektrum (ein Carbonylabsorption bei höheren Wellenzahlen fehlt) waren erste Hinweise auf eine enolisierte β-Dicarbonylverbindung.

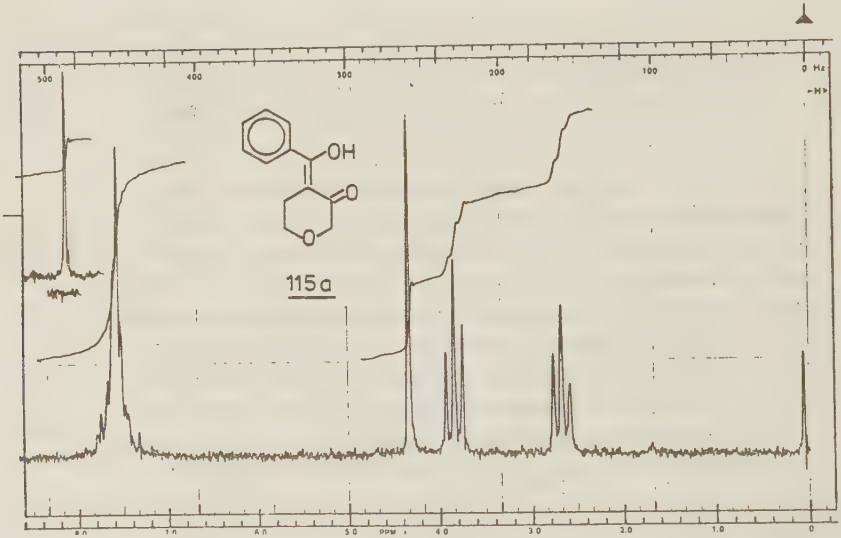


Abb. 22: ^{1}H-NMR-Spektrum von 115a in $CDCl_3$

Im ^{1}H-NMR-Spektrum fällt ein Singulett bei δ = 16,4 ppm (1H) auf (Enolproton), das nach D_2O-Zugabe verschwindet. Die fünf Protonen einer Phenylgruppe erscheinen bei δ = 7,27 - 7,72 ppm als Multiplett. Die OCH_2CH_2-Gruppe läßt sich aus zwei Tripletts (δ = 3,73 ppm, J = 5,5 Hz, 2H; δ = 2,58 ppm, J = 5,5 Hz, 2H) und eine zwischen Sauerstoff und Carbonylfunktion isolierte CH_2-Gruppe aus einem Singulett bei δ = 4,23 ppm (2H) ableiten.

Das sind die Daten, die für das in enolisierter Form vorliegende 4-Benzoylpyranon 115a zu erwarten sind. Eine dieser Struktur entsprechende Summenformel wird durch Massenspektrum und Elementaranalyse bestätigt. Die Reaktion ist damit aber nicht nur in guten Ausbeuten (59 % bezogen auf 63a), sondern auch regiospezifisch verlaufen, da das 2-Benzoyl-3-pyranon 64a weder dünnschichtchromatographisch noch NMR-spektroskopisch nachweisbar war.

Bei der Reaktion war allerdings - in geringer Menge - eine weitere, eisen-III-chlorid-aktive Substanz entstanden (die Verbindung die bereits zu Beginn der Aufarbeitung aus der organischen Phase auskristallisiert war; s.o.).

Sie zeigte im IR-Spektrum neben einer Schwingung bei 1635 cm^{-1}, die wegen der positiven Eisen-III-chloridreaktion zu erwarten war (enolisierte ß-Dicarbonylverbindung), eine weitere Carbonylabsorption bei 1680 cm^{-1}.

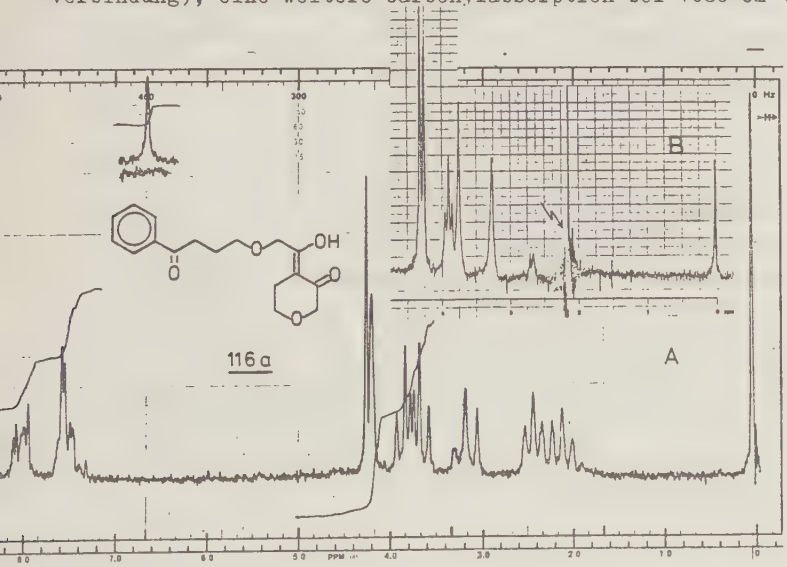
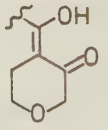


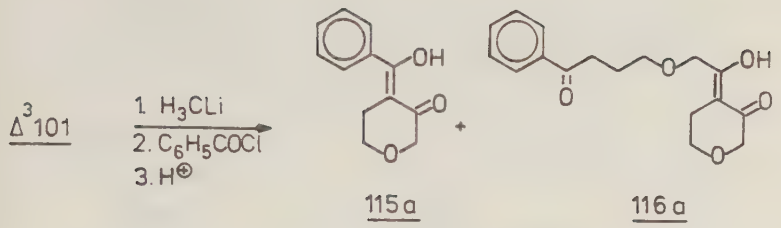
Abb. 23: ^{1}H-NMR-Spektrum (60 MHz) von 116a in $CDCl_3$
A) Übersichtsspektrum
B) Doppelresonanzspektrum (80 MHz)

Ein in 4-Stellung acylierter 3-Pyranonring kann wie beim 4-Benzoylpyranon 115a aus dem ^{1}H-NMR-Spektrum mit zwei Tripletts bei δ = 3,80ppm (J = 5,5 Hz, 2H) und δ = 2,41 ppm (J = 5,5 Hz, 2H) zusammen mit einem der beiden Singuletts (δ = 4,23 ppm, 2H oder δ = 4,15 ppm, 2H) und dem Enol-H-Signal bei δ = 16,4 ppm (1H, D_2O-Austausch) abgeleitet werden.
Aus einem Doppelresonanzexperiment (s. Abb. 23) geht hervor, daß die beiden übrigen Tripletts (δ = 3,64 ppm, J = 6,0 Hz, 2H; δ = 3,15 ppm, J = 7,0 Hz, 2H) zusammen mit dem Quintett bei δ = 2,09 ppm (2H), das entkoppelt wurde, zu einer $CH_2CH_2CH_2$-Kette gehören. Berücksichtigt man das Aufspaltungsmuster der Aromatenprotonen (Konjungation zu einer Doppelbindung; δ = 7,88 - 8,10 ppm, m, 2H; δ = 7,29 - 7,71 ppm, m, 3H) und die erwähnte Carbonylschwingung im IR-Spektrum, kann die chemische Verschiebung der einen, endständigen CH_2-Gruppe (δ = 3,15 ppm) der $CH_2CH_2CH_2$-Kette durch einen Benzoylsubstituenten erklärt werden; die chemische Verschiebung der anderen CH_2-Gruppe (δ = 3,64 ppm) ist für Sauerstoff als Substituenten typisch, womit sich folgendes Strukturelement ergibt:

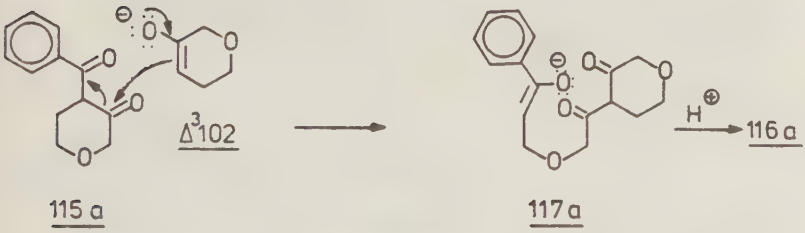
$$-O-CH_2-CH_2-CH_2(C=O)C_6H_5.$$

Außer einem der beiden Singuletts (4,23 und 4,15 ppm) sind damit alle Signale zugeordnet.
Wenn man diese beiden Strukturfragmente über eine CH_2-Gruppe verknüpft gelangt man zu der Struktur 116a, die damit ein Singulett zur Folge hätte. Neben dem Molpeak bei m/e = 304 im Masenspektrum und der Elementaranalyse wird diese Struktur auch durch eine Umsetzung bestätigt, die nur durch eine 1,3-Dicarbonylfunktion erklärbar ist (Abschnitt 7.5.).

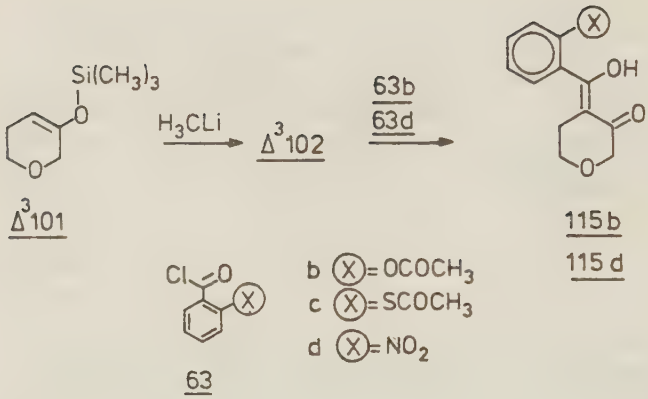




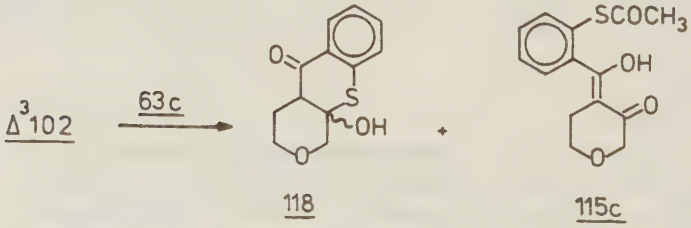
Eine plausible Erklärung für die Bildung von 116a ist die Ringöffnung des 4-Benzoylpyranons 115a durch das Lithiumenolat Δ^3 102, vergleichbar mit der durch Laugen verursachten Säurespaltung von 1,3-Dicarbonylverbindungen.



Die Acylierung des Enamingemischs 57 III mit den Säurechloriden 63b und 63d hatte zu 2-Acyl-3-pyranonen geführt, mit denen der Aufbau des Pyrano[3,4-b]chromons 68b und -chinolons 68d gelang (siehe Abschn. 6.5.) Die 4-Acylverbindungen 115b und 115d sind erforderlich, wenn man in Analogie dazu die regioisomeren [3,4-b]-Pyranverbindungen (Chromon und Chinolon) herstellen möchte.



Beide, 115b und 115d, sind in guten Ausbeuten (66 bzw. 70 %) nach demselben Verfahren wie das 4-Benzoylpyranon 115a zugänglich, nämlich über die Erzeugung des Lithiumenolats Δ^3 102 durch Methyllithiumspaltung von Δ^3 101 und Reaktion mit einem Säurechlorid.



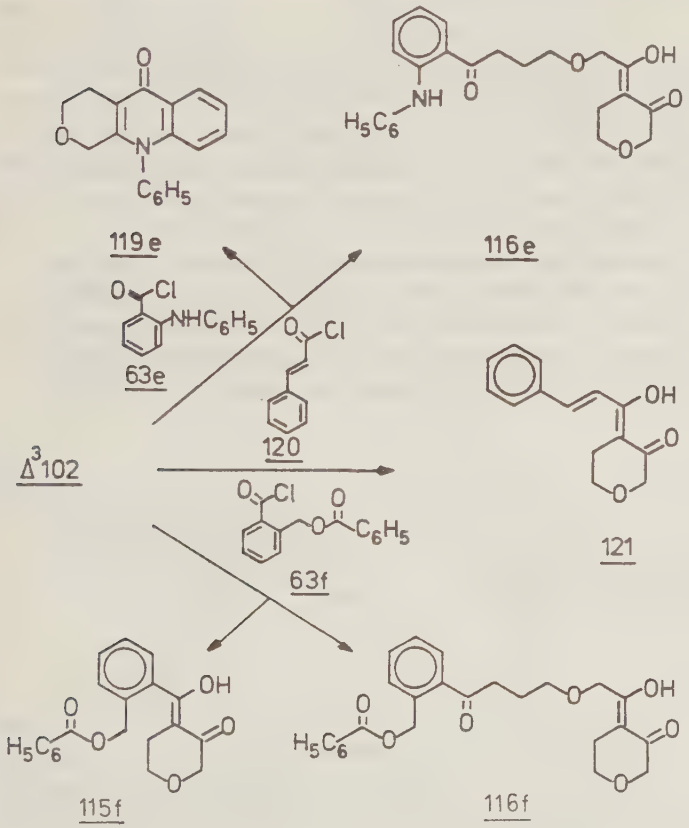
Geeignete Vorstufen zum Aufbau eines Pyrano[3,4-b]-thiochromons ergaben sich bei der Reaktion des Lithiumenolats Δ^3 102 mit Acetylthiosalicylsäurechlorid (63c): Aus dem Rohprodukt konnte ich das Halbacetal 118+) sowie eine Mischung aus dem Halbacetal 118 und dem

---

+) Das Halbacetal 118 ist vermutlich durch Esterhydrolyse bei der Aufarbeitung aus 115c entstanden.

Acetylthiobenzoylpyranon 115c isolieren (das Gemisch wurde unmittelbar weiter umgesetzt, siehe Seite 99). Im Vergleich dazu konnte das Enamingemisch 57 III mit 63c zu keinem entsprechenden 2-Acylpyranon umgesetzt werden (siehe Seite 50).

Weitere Acylierungen des Lithiumenolats Δ^3 102 führte ich mit den Säurechloriden 63e, 63f und 120 durch.

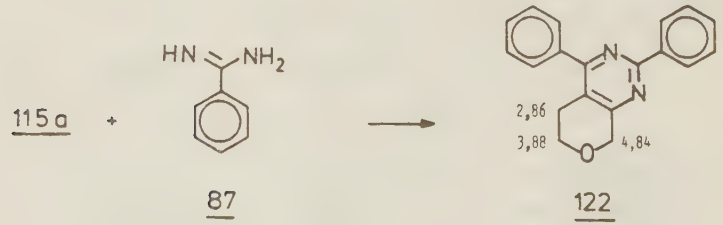


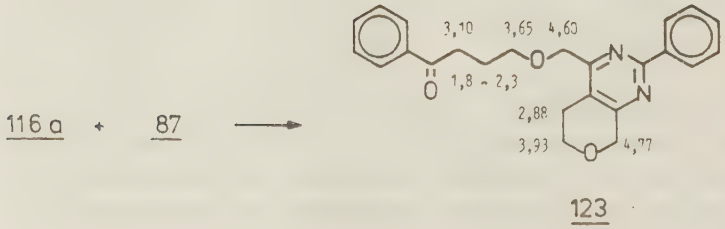
Nach den Umsetzungen mit 63f bzw. 120 ließen sich die Acylierungsprodukte 115f bzw. 121 isolieren, bei der Reaktion mit 63e erhielt ich dagegen das Pyranochinolon 119e, das durch Cyclisierung des primär gebildeten

Acylierungsprodukts entstanden war - vermutlich unter dem Einfluß von Säure bei der Aufarbeitung. Außerdem entstanden bei den Acylierungen von Δ^3 102 mit 63e und 63f, wie schon bei der Reaktion mit Benzoylchlorid (s.o.), die jeweiligen Ringspaltungsprodukte 116e und 116f.

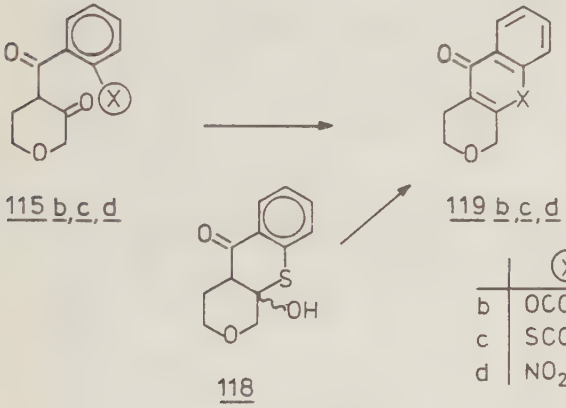
7.5. Cyclisierungsreaktionen der 4-Acyl-3-pyranone 115a-d, 116a und 121

Ebenso wie die 2-Acylpyranone (64, siehe Abschnitt 6.4.) sollten auch die 4-Acylpyranone zum Aufbau pyrananellierter Heterocyclen geeignet sein - die Acylierung des Lithiumenolats Δ^3 102 ermöglichte die Synthese der zu den Enamin-Acylierungsprodukten regioisomeren Verbindungen. Das Pyrano[3,4-d]pyrimidin 122 wurde durch Erhitzen von 4-Benzoylpyranon 115a mit Benzamidin (87) in Toluol hergestellt (Ausbeute 62 %).





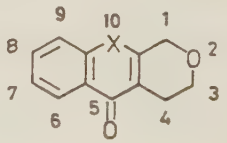
Unter vergleichbaren Reaktionsbedingungen kondensierte ich Benzamidin (87) auch mit 116a, das als Folge einer Ringspaltung bei der Synthese des 4-Benzoylpyranons 115a als Nebenprodukt entstanden war (siehe Seite 93). Dabei bildete sich das Pyranopyrimidin 123, dessen Struktur sich außer der Elementaranalyse, dem Infrarot- und Massenspektrum vor allem aus dem ^{1}H-NMR-Spektrum ergibt:
Das ^{1}H-NMR-Spektrum von 123 weist die fast gleichen chemischen Verschiebungen für die CH_2-Gruppen des Pyranrings auf wie das des strukturverwandten 122 (δ-Werte siehe Formel, Seite 98). Das ist zugleich eine Bestätigung für die angegebene Struktur der Ausgangsverbindung 116a.



Die 4-(2-Ⓧ-Benzoyl)pyranone 115b, 115c und 115d sollten nun wie die 2-Acylpyranone (zu den regioisomeren Verbindungen, siehe Abschnitt 6.4.) zu den 3,4-pyrananellierten Heterocyclen 119b, 119c und 119d cyclisiert werden. Dazu löste ich 115b bzw. 115c (als Rohprodukt,siehe Seite 96) in trockenem

Methanol (115c kann durch das Halbacetal 118 ersetzt werden) und leitete bis zur Sättigung Chlorwasserstoff ein. Das Pyranochromon 119b und das Pyranothiochromon 119c ließen sich dann nach dem Abdampfen des Lösungsmittels isolieren.
Die Nitrogruppe des 4-Benzoylpyranons 115d reduzierte ich mit Natriumdithionit in siedendem Ethanol. Dabei erfolgte direkt der Ringschluß zum Pyranochinolon 119d. Die spektroskopischen Daten sowie Elementaranalysen dieser heteroananlogen Verbindungen passen gut zu den formulierten Strukturen 119b, 119c und 119d (die Analogie spiegelt sich u.a. in der Ähnlichkeit der ^{1}H-NMR-Spektren wider; ^{1}H-NMR-Daten siehe Tab. 5).

Tab. 5: ^{1}H-NMR von 119b, 119c und 119d (*) in $CDCl_3$ **) in d_6-DMSO):δ(ppm) / J (Hz) / Multiplizität



119

119	X	1 - H	3 - H	4 - H	6 - H	7-H - 9-H	10 - H
b*)	O	4,52/1,5/t	3,07/5,5/t	2,7 /5,5/1,5/tt	8,2/8,5/2,0/dd	7,18 - 7,87/m	-
c*)	S	4,53/1,5/t	4,05/5,5/t	2,77/5,5/1,5/tt	8,38-8,73/m	7,40 - 7,67/m	-
d**)	NH	4,57/s	3,9/5,5/t	2,3-2,7/ +	8,07/8,0/d	7,00 - 7,80/m	11,48 D_2O-Austausch

121 hatte ich dargestellt, um über eine intramolekulare Addition der OH-Gruppe an die aktivierte C-C-Doppelbindung das pyrananellierte Dihydro-γ-pyron

+) Wegen Überlagerung mit d_6-DMSO ist die Art der Signalaufspaltung nicht zu erkennen.

124 gewinnen zu können. Dazu erhitzte ich 121 in Ameisensäure (die mir für diese Umsetzung als Reaktionsmedium und Katalysator geeignet erschien) solange unter Rückluß, bis die Dicarbonylverbindung 121 nicht mehr nachzuweisen war.

121 124

Der Molpeak der nach Umkristallisation farblosen Kristalle ist mit m/e = 230 gegenüber dem der Ausgangsverbindung unverändert. Im IR-Spektrum treten, wie bei einem α-ß-ungesättigten Keton zu erwarten, zwei Banden bei 1665 cm^{-1} ($\tilde{\nu}_{C=O}$) und 1625 cm^{-1} ($\tilde{\nu}_{C=C}$) auf.

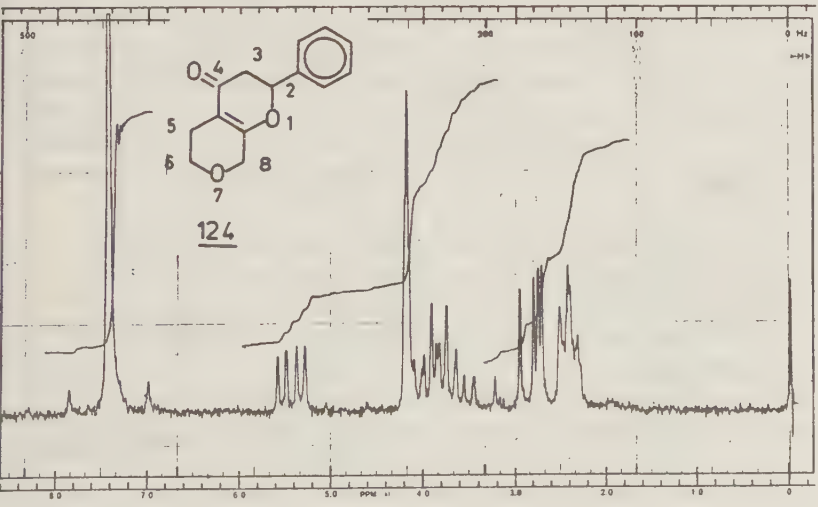


Abb. 24: ^{1}H-NMR-Spektrum von 124 in $CDCl_3$

Neben diesen Daten spricht auch das ^{1}H-NMR-Spektrum für die Bildung eines Dihydro-γ-pyronrings: Ein Signal bei δ = 5,43 ppm (dd, J = 12/5,5 Hz, 1H) wird durch das tertiäre H-Atom (2-H) des Dihydro-γ-pyronrings und dessen Aufspaltung durch die Protonen der benachbarten CH_2-Gruppe (3-H), die zueinander nicht äquivalent sind, verursacht. Die Protonen dieser CH_2-Gruppe (3-H) treten ihrerseits als Folge der Kopplung mit dem tertiären H-Atom (2-H) bei δ = 2,85 ppm (J = 12 Hz, 1H) und δ = 2,75 ppm (J = 5,5 Hz, 1H) als Dublett auf, eine geminale Kopplung ist dabei nicht zu beobachten. Die verbleibenden Signale lassen sich den Protonen der Phenylgruppe (δ = 7,43 ppm, 5H) bzw. den CH_2-Gruppen des Dihydropyranrings zuordnen (8-H: δ = 4,18 ppm, t, J = 1,5 Hz, 2H; 6-H: δ = 3,42 - 4,10 ppm, m, 2H; 5-H: δ = 2,43 ppm, tt, 2H).

124 125

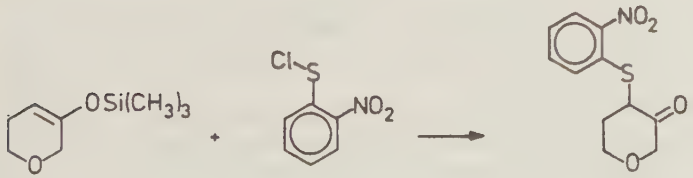
Mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyanobenzochinon (DDQ) ließ sich 124 zum Dihydropyrano-γ-pyron 125 oxidieren - eine Bestätigung der für 124 formulierten Struktur. Mit dieser Reaktion ist eine Vereinfachung des ^{1}H-NMR-Spektrum verbunden:
Die beiden Dubletts und ein Doppeldublett (Signale der aliphatischen Protonen des γ-Pyronrings von 124) sind als Folge der Dehydrierung verschwunden und statt dessen tritt nur ein Singulett bei δ = 6,75 ppm (3-H; 1H)

auf. Zudem ist das Signal der Protonen an 6-C (die durch die Oxidation wieder chemisch äquivalent sind) nur zu einem Triplett aufgespalten. Die übrigen Signale sind in Art und Lage mit denen der nicht oxidierten Verbindung 124 vergleichbar.

5. Synthese von 4-(o-Nitrophenylthio)-tetrahydropyranon-3 - Cyclisierung zu einem Benzothiazol

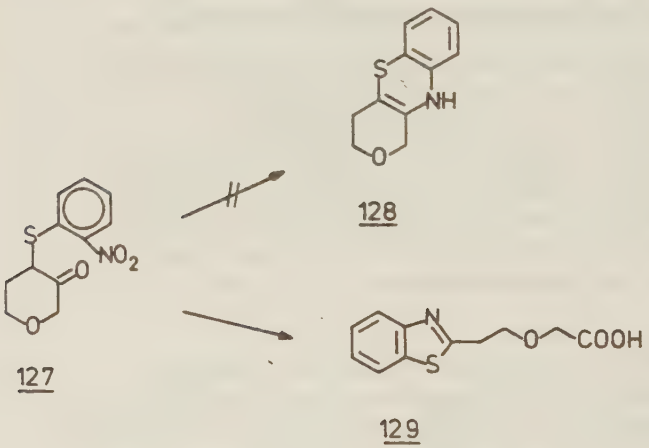
Die Synthese des pyrananellierten 1,4-Thiazins 128 sollte nach dem Muster der Pyranochinolinsynthese 41a (Abschn. 7.3.1.) durchgeführt werden:
Zuerst sollte demnach ein o-Nitrophenylthiosubstituent in den Pyranonring eingeführt werden, dann die Nitro- zur Aminogruppe reduziert und schließlich der Ring durch Kondensation des aromatischen Amins mit der Pyranringcarbonylgruppe geschlossen werden.

Für Synthesen von α-Phenylthioketonen kommen als elektrophile Schwefelkomponenten Disulfide und Sulfensäurechloride, als Carbonylkomponenten Ketone[94], Enolate[95)96)], Enamine[66)] und Silylenolether[90)] in Betracht. Ich entschied mich für die Silylenolethermethode, zumal Δ^3 101 als reines Regioisomeres zur Verfügung stand (regioselektive Synthese!).



$\Delta^3$101 126 127

Nach erfolgter Addition des o-Nitrophenylsulfenylchlorids (126) an den Silylenolether, die ich in Methylenchlorid bei -40 bis -60° C durchführte, isolierte ich 4-o-Nitrophenylsulfenylpyranon-3 127 in 29 proz. Ausbeute, die entsprechende regioisomere Verbindung entstand dabei offensichtlich nicht.



Zur Durchführung des nächsten Schrittes, die Reduktion der Nitro- zur Aminogruppe, löste ich 127 in Ethanol, setzte konzentrierte Ammoniaklösung und schließlich Natriumdithionit zu. Nach der Ammoniakzugabe färbte sich die Lösung vorübergehend rot.

Nach der Aufarbeitung konnte ich eine Verbindung isolieren, die im ^{1}H-NMR-Spektrum die Signale aufweist, die für die Struktur 128 zu erwarten sind:

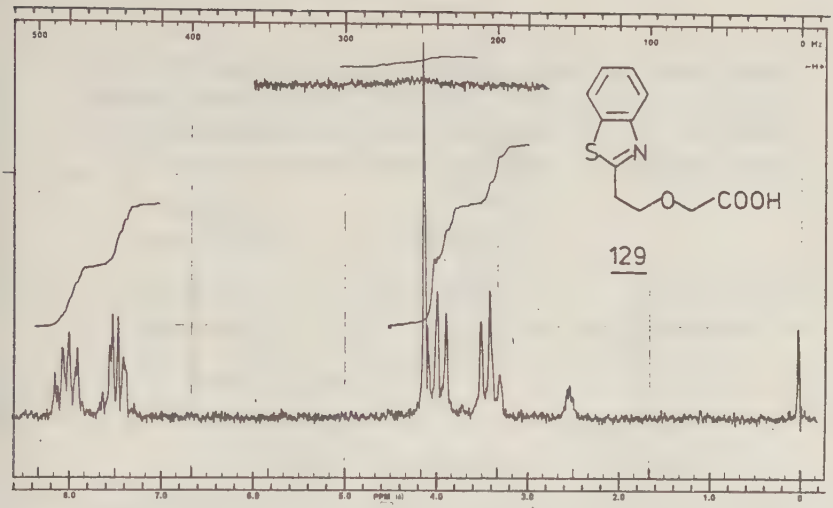


Abb. 25: ^{1}H-NMR-Spektrum von 129 in d_6-DMSO

Ein Singulett (OCH_2CO: δ = 4,10 ppm, 1H) und zwei Tripletts (OCH_2CH_2: δ = 3,97 ppm, J = 6,0 Hz, 2H; δ = 3,40 ppm, J = 6,0 Hz, 2H) entsprechend den drei CH_2-Gruppen, zwei Multipletts (δ = 7,80 - 8,18 ppm 2H; δ = 7,28 - 7,67 ppm, 2H) für die vier Aromatenprotonen und schließlich noch ein austauschbares Proton (δ = 12,47 ppm, 1H).

Dem Massenspektrum mit einem Molpeak bei m/e = 237 und den Elementaranalysen zufolge errechnet sich eine andere Summenformel: $C_{11}H_{11}NO_3S$ statt $C_{11}H_{11}NOS$.

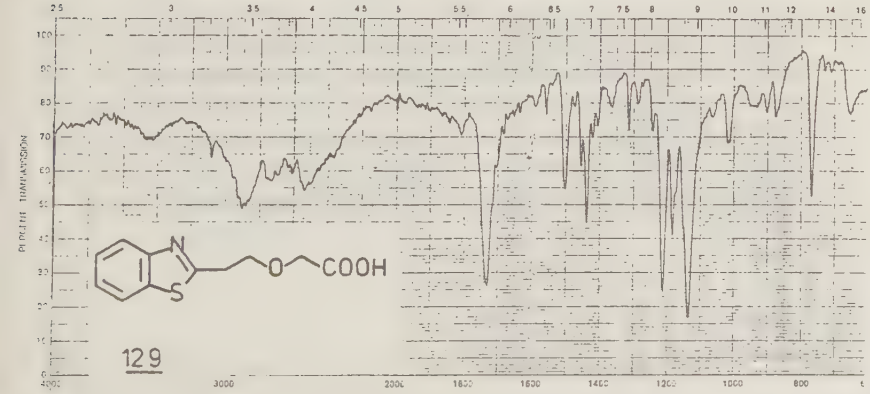
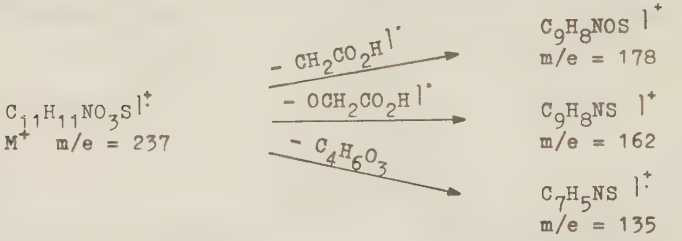


Abb. 26: IR-Spektrum von 129 (KBr)

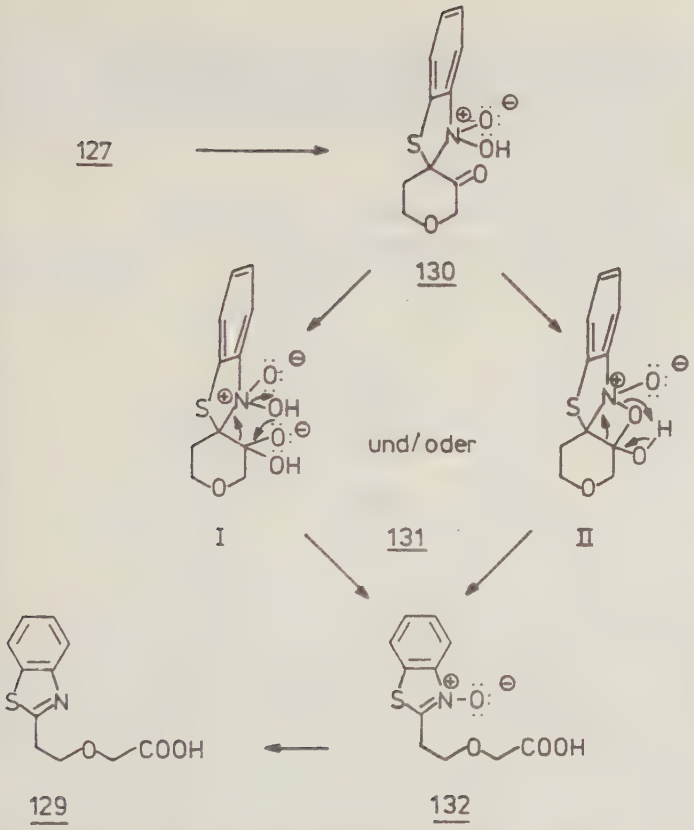
Zudem steht das IR-Spektrum mit einer breiten OH-Valenzschwingungsbande (2200 - 3200 cm^{-1}) sowie einer Carbonylbande bei 1730 cm^{-1} (typisch für eine Carboxylgruppe) im Widerspruch zu der nach 128 formulierten Struktur.



Das Bruchstück $O-CH_2-COOH$ läßt sich aus dem Massenspektrum ableiten und zwar durch Fragmentierung des Molekülions zu den Produkten m/e = 178 und m/e = 162. Das Bruchstück mit der Masse m/e 135 und die Nachbarstellung der R-S- und NH_2-Gruppen am Benzolring sprechen für die Bildung eines Benzothiazols.

Werden Benzothiazol- und Oxyessigsäurerest über eine Ethanbrücke miteinander verknüpft, entsteht die Struktur 129, die mit allen Spektraldaten und Elementaranalysen übereinstimmt.

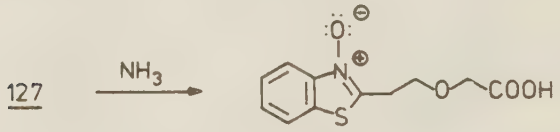
Für die Bildung des Benzothiazols ist folgender Mechanismus vorstellbar:
Im basischen Reaktionsmedium (Ethanol/Ammoniak) wird zuerst durch Addition des zur Sulfid- und Carbonylgruppe benachbarten Kohlenstoffatoms an den Stickstoff der Nitrogruppe die spirocyclische Verbindung 130 gebildet (vergleichbare elektrophile Angriffe auf ein Nitro-N-Atom sind in der Literatur[97] beschrieben).



Nach intramolekularer Acetalisierung (131, Formel II) oder Hydratisierung (131, Formel I) der Carbonylgruppe erfolgt dann unter dem Elektronendruck der Halbacetal- bzw. geminalen Diol-Gruppe und dem Elektronenzug des quartären N-Atoms der Bruch der Bindung in 3,4-Stellung des Pyranrings. Durch Reduktion des N-Oxids 132 (mit Natriumdithionit) gelangt man schließlich zum Benzothiazol 129.

Wenn, wie angenommen, das Reduktionsmittel nur für den letzten Schritt, die Umwandlung des N-Oxids in das Benzothiazol verantwortlich ist, sollte die Reaktion bis zum N-Oxid 132 ausschließlich durch den Ammoniakzusatz bewirkt werden.

Ich überprüfte diese Vorstellung, indem ich 127 unter sonst gleichen Bedingungen in Ethanol mit Ammoniak versetzte.

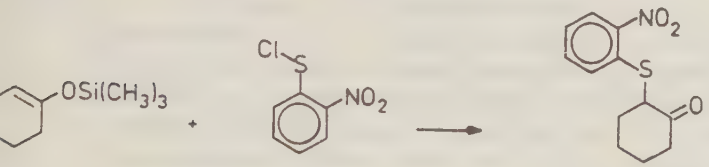


132

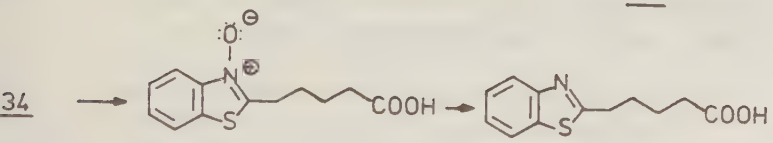
Wie beim ersten Versuch (s.o.) trat zu Beginn der Reaktion eine Rotfärbung auf, die nach wenigen Minuten wieder verblaßte. Auf einem nach 30 Minuten angefertigten Dünnschichtchromatogramm war keine Ausgangsverbindung mehr und nur ein einziges Produkt nachzuweisen. Die daraufhin isolierte Verbindung war dem Benzothiazol 129 strukturell sehr ähnlich, wie sich aus dem Vergleich der NMR- und IR-Spektren schließen ließ. Der Molpeak von 132 ist zwar im Massenspektrum nicht nachzuweisen (nur $M^+ - O = 237$), aber zu den Elementaranalysen und den spektroskopischen Daten paßt nur die Struktur des N-Oxids 132.

Ich synthetisierte daraufhin das Cyclohexanon-Derivat 134 durch Umsetzung von 133 mit 126, um festzustellen, ob diese Reaktion (zum Benzothiazol-N-oxid) von dem im Pyranring befindlichen Sauerstoffatom (Nachbargruppeneffekt) abhängt oder ob sich das Verfahren verallgemeinern läßt. Anders als beim

O-Analogen 127 trat bei der Ammoniakzugabe zu einer Ethanollösung von 134 nur zögernd eine Reaktion ein und es entstanden mehrere Produkte.



133 126 134



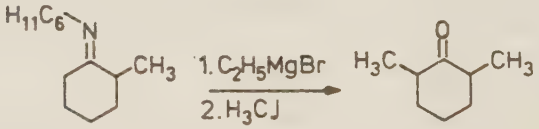
135 136

Aus dem ^{1}H-NMR-Spektrum des Rohprodukts ergaben sich Hinweise darauf, daß sich ein Benzothiazol-N-oxid-Gemisch gebildet hatte, das aus der Carbonsäure 135, dem entsprechenden Ethylester und dem Amid besteht. In einem erneuten Ansatz verwendete ich deshalb anstelle von Ethanol (Esterbildung) Wasser und ersetzte Ammoniak, um die Amidbildung zu vermeiden, durch Triethylamin. Darauf verlief auch diese Reaktion einheitlich zu einem Produkt, nämlich dem N-Oxid 135. Durch Reduktion von 135 mit Natriumdithionit gelang es dann das Benzothiazol 136 herzustellen.

8. Lithioenamine des Tetrahydropyran-3-cyclohexylimins

1963 wurde von Stork[98] sowie von Wittig[99] über die Metallierung von Azomethinen berichtet.

Da Enamine mit reaktionsträgen, z.B. nicht aktivierten primären Alkylhalogeniden nur sehr unbefriedigend reagieren, stellte Stork Magnesiumsalze durch Reaktion von Azomethinen mit Ethylmagnesiumbromid her und alkylierte sie. Nach der Aufarbeitung in wäßrigem Medium entstanden die monoalkylierten Carbonylverbindungen in guten Ausbeuten[98].
Die Enaminanionen reagieren dabei - wie die Enamine selbst - an der weniger verzweigten Stelle:

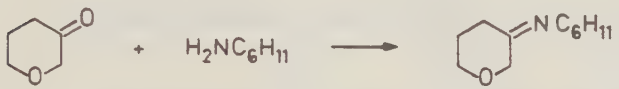


137 138

Für diese Regioselektivität werden sterische sowie elektronische Faktoren verantwortlich gemacht. Bei Versuchen, Aldehyde mit ihrer α-ständigen CH_2-Gruppe an die Carbonylgruppe eines Ketons zu addieren, entstehen im allgemeinen Aldehydselbstadditionsprodukte. Von Wittig wurde deshalb die sog. "gezielte Aldoladdition" eingeführt[99)100)]: Er fand, daß sich Lithiumsalze von Aldehyd-Azomethinen ohne Selbstaddition an die Carbonylgruppen von Ketonen anlagern. Er zeigte auch, daß sich Lithioenamine mit Benzoesäureethylester oder Benzoesäuredimethylamid in guten Ausbeuten C-acylieren lassen[101].

Demnach sollte sich auch eine aus 3-Tetrahydropyranon 16 dargestellte Schiff'sche Base 139 nach ihrer Metallierung

mit Carbonsäureestern oder -amiden umsetzen lassen und so die gewünschten Acylpyranone liefern. Die Lithiumsalze von 139 sollten durch Umsetzung mit Carbonylverbindungen die entsprechenden Aldoladdukte bilden.



16 + $H_2NC_6H_{11}$ (81d) → 139

Falls elektrophile Reagenzien bei metallierten Azomethinen (z.B. metalliertem 139) an derselben Stelle wie bei Enaminen (z.B. 57 III, siehe Kap. 6.3.1.) angreifen, sollte die Einführung von Acyl- Hydroxyalkyl- und Benzylidengruppen überwiegend in 2-Stellung des Pyranrings gelingen.

Zur Darstellung des Azomethins 139 kondensierte ich 3-Pyranon 16 mit Cyclohexylamin (81d) unter Zusatz von "Molekularsieb" bei Raumtemperatur. Anschließende Vakuumdestillation lieferte eine farblose, viskose Flüssigkeit. Es handelt sich, wie das ^{1}H-NMR-Spektrum zeigt, um das Azomethin 139: Die mit einer Gesamtintensität von zwei H auftretenden Singuletts bei δ = 4,03 ppm und δ = 3,88 ppm werden von der CH_2-Gruppe in 2-Stellung des Pyranrings hervorgerufen, wobei die Signalaufspaltung auf die cis-trans-Isomerie an der C-N-Bindung zurückzuführen ist. Zwei Tripletts bei δ = 3,68 ppm (2H) und δ = 2,45 ppm (2H) sind den 6-H bzw. 4-H des Pyranrings zuzuordnen. Die Signale der Protonen in 5-Stellung des Pyranrings fallen bei δ = 0,85 - 2,10 ppm mit den CH_2-Signalen des

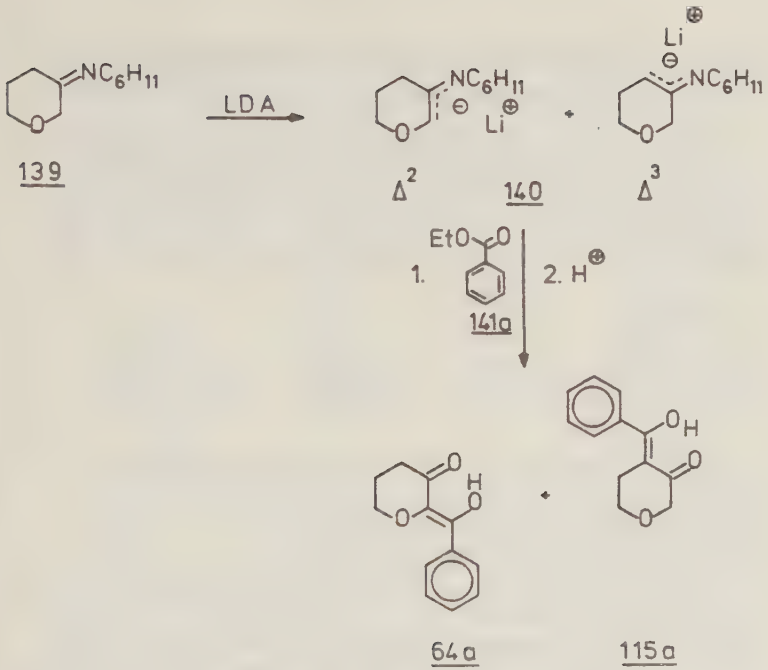
Cyclohexylrestes zusammen (m, 12H). Die =N-CH-Gruppe des Cyclohexylringes tritt bei δ = 3,00 - 3,50 ppm als Multiplett auf.

8.1. Acylierung des Lithioenamins 140 mit Benzoesäureethylester

Wie in Abschnitt 6.3.1. und 7.4.2. beschrieben, ließen sich die 2- und 4-Benzoyl-3-pyranone 64a und 115a durch Umsetzung des Enamins 57 III bzw. Lithiumenolats Δ^3 102 mit Benzoylchlorid synthetisieren. Da so die Isomeren 64a und 115a zur Verfügung standen, benutzte ich Benzoesäureethylester bei den ersten Umsetzungen des Lithioenamins 140; ein Reaktionsprodukt - sei es reine 2- oder 4-Acylverbindung oder eine Mischung der beiden - sollte sich dünnschichtchromatographisch und NMR-spektroskopisch dann leichter identifizieren lassen. Nach der Umsetzung des Azomethins 139 bei -20° C (LM: THF-Et_2O+)), mit einer äquimolaren Menge LDA, Zusatz von Benzoesäureethylester und anschließender saurer Hydrolyse erhielt ich ausschließlich das 4-Acylisomere 115a und zwar in einer Ausbeute von 39 %.

Auch wenn das Lithioenamin 140 vor der Acylierung in Gegenwart von 10 % Azomethin 139 - als Protonenquelle zur Δ^2/Δ^3-Gleichgewichtseinstellung - zum Rückfluß erhitzt wurde, ließ sich nur die 4-Acylverbindung 115a nachweisen.

+) Da LDA aus Diisopropylamin und etherischer Methyllithiumlösung hergestellt wurde, war Diethylether Bestandteil des Lösungsmittels.



Führte ich die Metallierung dagegen bei -20° C in einem weniger polaren Lösungsmittel, nämlich Toluol-Hexan+) durch, so entstand sowohl bei einem Überschuß als auch einem Unterschuß an Azomethin 139 (bezogen auf LDA) eine Mischung der beiden Isomeren 64a und 115a (1:1).
Ausschließlich das 4-Acylprodukt entstand auch hier wieder, wenn das Lithioenamin 140 (in Gegenwart freier Schiff'scher Base) vor der Acylierung einer höheren Temperatur (RT oder Rückfluß) ausgesetzt wurde. Demnach stellt sich bei höherer Temperatur das thermodynamische Gleichgewicht rascher ein, und damit ändert sich das Isomerenverhältnis.

+) LDA wurde hierbei aus Diisopropylamin mit einer Hexanlösung von n-Butyllithium dargestellt, wodurch n-Hexan Bestandteil des Lösungsmittels war.

Tab. 6: Ergebnisse der Acylierung des Lithioenamins 140 mit Benzoesäureethylester (141a)

Nr.	Lösungsmittel	Äquivalente Azomethin	T (° C)	115a : 64a+) (4-Acyl : 2-Acyl)
1	THF-Et_2O	1,0	-20	1 : 0
2		1,1	Reflux	1 : 0
3	Toluol-Hexan	0,83	-20	1 : 1
4		1,3	-20	1 : 1
5		1,3	RT	1 : 0
6		1,1	Reflux	1 : 0

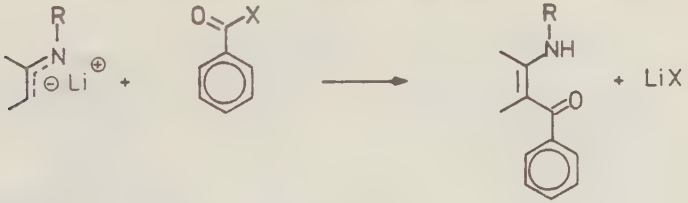
Die unter thermodynamischen Bedingungen durchgeführten Versuche zeigen, daß das Δ^3-Isomer des Lithioenamins 140 stabiler ist, als das Δ^2-Isomer.
Eine Erhöhung des 2-Acylisomerenanteils sollte deshalb bei konsequenter Anwendung kinetischer Bedingungen erreichbar sein.
Jedoch führte eine Metallierung bei -78° C (anstelle -20° C) mit überschüssigem LDA in THF-Hexan++) nicht zu einer erkennbaren Änderung der Isomerenzusammensetzung.

+) Die Relation wurde anhand NMR-spektroskopischer Untersuchungen des Rohproduktes ermittelt, da eine dickschichtchromatographische Reinigung wegen der Sauerstoffempfindlichkeit des 2-Acylpyranons 64a nicht möglich ist. Die Zahlenwerte können daher nur zur Orientierung dienen.

++) Orientierende Versuche zeigten, daß in THF-Hexan die thermodynamische Aquilibrierung des Lithioenamins ähnlich langsam wie in Toluol-Hexan verläuft.

8.2. Acylierung des Lithioenamins 140 mit Benzoesäuredimethylamid

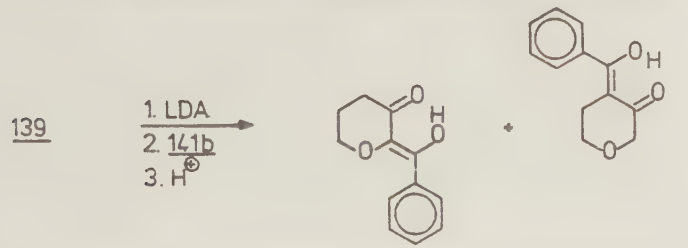
Beim Ersatz von Benzoesäureethylester (141a) durch das entsprechende Dimethylamid 141b bildet sich nach der C-Acylierung eines Lithioenamins Lithiumdimethylamid bzw. Dimethylamin; eine Protonierung des Lithioenamins 142 ist dadurch weniger wahrscheinlich als durch Alkohol.



142 141 a $X=OC_2H_5$ 143
141 b $X=N(CH_3)_2$

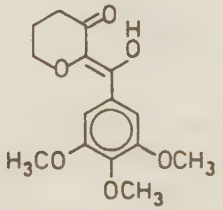
Ich habe deshalb untersucht, ob Lithiumdimethylamid einen Einfluß auf das Isomerenverhältnis unter kinetischen Bedingungen ausübt.

Die Metallierung der Schiff'schen Base 139 und die nachfolgende Reaktion mit Benzoesäuredimethylamid (141b) bei -78° C lieferte nach saurer Hydrolyse und anschließender Vakuumdestillation ein Gemisch der Isomeren 64a und 115a in 29 proz. Ausbeute.



64a 115a

Der durch NMR-Spektroskopie ermittelte Anteil des 2-Benzoylpyranons 64a liegt mit 83 % weit über den vorher beschriebenen Ergebnissen.
Als ich dann in analoger Weise 139 mit 3,4,5-Trimethoxybenzoesäuredimethylamid umsetzte, erhielt ich ausschließlich+) die 2-Acylverbindung 144, wenn auch nur in 10 proz. Ausbeute.



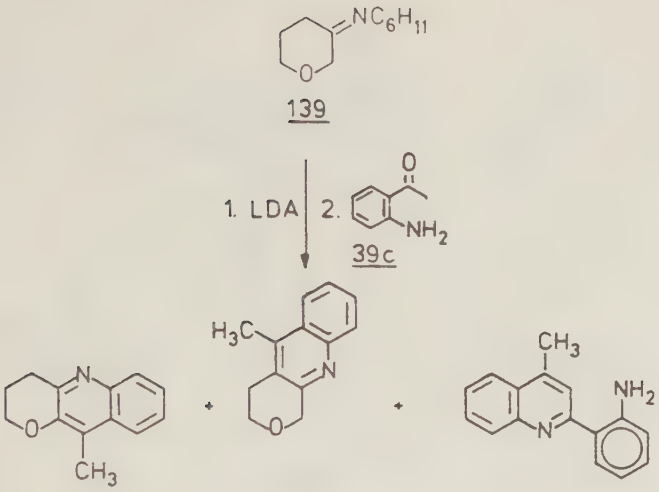
144

8.3. Umsetzungen des Lithioenamins 140 mit Carbonylverbindungen

Da die Kondensationsreaktionen in 2-Stellung des Tetrahydropyranons 16 selbst oder des entsprechenden Enamins 57 III weder hinsichtlich der Ausbeuten noch der Regioselektivität (siehe Kap. 5. und 6.2.) zufriedenstellend verliefen, untersuchte ich die Verwendbarkeit von 140, das unter kinetischen Bedingungen erzeugt wurde, zur selektiven Kondensation mit Aminoketonen.

Das bei -78° C gebildete Lithioenamin 140 reagierte bei dieser Temperatur mit o-Aminoactophenon, wie ich dünnschichtchromatographisch anhand authentischer Proben verfolgen konnte, ausschließlich zu einem Isomeren, dem Pyrano[3,2-b]chinolin 40c.

+) Nach Dünnschichtchromatographie und NMR-Spektroskopie



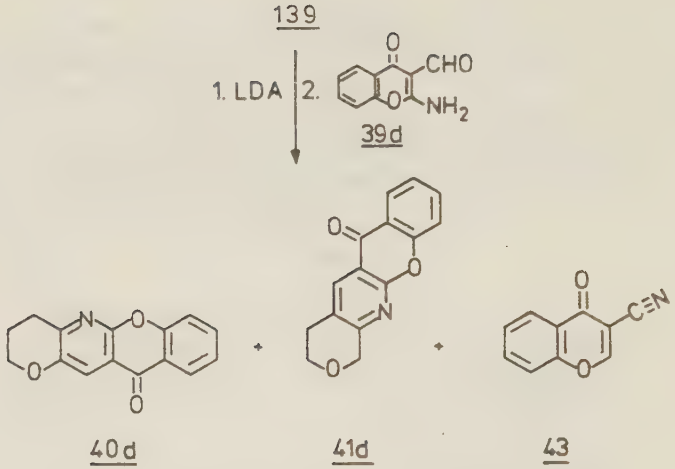
	40 c	41 c	145
T = -78° C	19 %	0 %	43 %
T = -20° C	20 %	7 %	+)

Außerdem ließ sich ein weiteres Reaktionsprodukt (145) isolieren und als Autokondensationsprodukt des o-Aminoacetophenons[102] identifizieren.

Als ich den Versuch dagegen bei einer höheren Reaktionstemperatur (T = -20° C) wiederholte, erhielt ich nach dickschichtchromatographischer Aufarbeitung 7 % des Pyrano[3,4-b]chinolins 41c neben 20 % des Pyrano[3,2-b]-chinolins 40c.

Ein Regioselektivitätsverlust war auch bei -78° C Reaktionstemperatur zu beobachten, wenn ich 2-Amino-3-formylchromon (39d) als Carbonylkomponente verwendete: Nach NMR-spektroskopischen Untersuchungen enthielt das gewonnene Produkt nach dem Aufarbeiten die bereits bekannten Isomeren 40d und 41d (siehe Kap. 5.5. und 6.2.) in der Relation 3 : 1 (Ausbeute 25 %).

+) Anteil wurde nicht ermittelt.

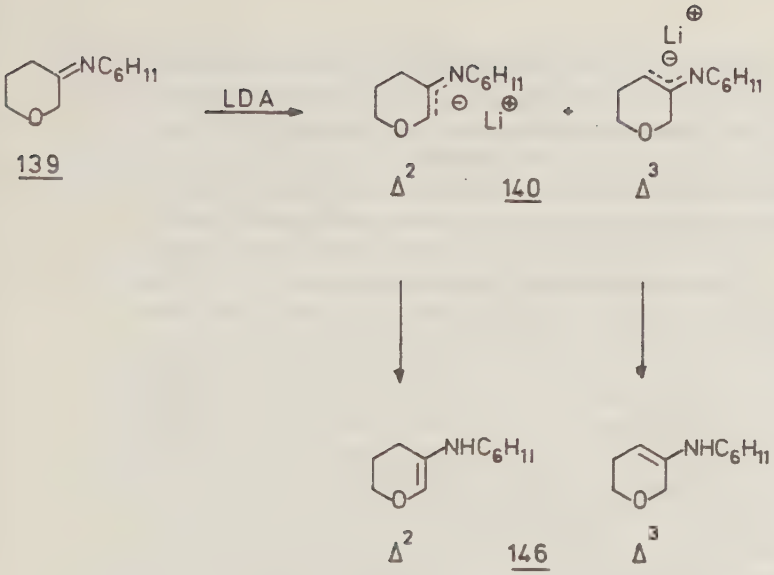


Aus der Mutterlauge erhielt ich durch wiederholtes Kristallisieren außerdem das Nitril 43, dessen Entstehung - wie in Kap. 5.2. (siehe Seite 24) erläutert - als Umkehrung der 2-Amino-3-formylchromondarstellung zu formulieren ist.

8.4. Die N-Protonierung von kinetisch wie thermodynamisch erzeugtem Lithioenamin 140

Da anzunehmen ist, daß für die Regioselektivität bei der Acylierung wie der Aldolkondensation vor allem die Lage der Doppelbindung von 140 entscheidend ist, versuchte ich das Δ^2 140 : Δ^3 140-Isomerenverhältnis zu überprüfen.

Ich setzte deshalb nach einem von Knorr[103)] angegebenen Verfahren dem Lithioenamingemisch 140 Methanol zu, um durch Protonierung ein Enamingemisch 146 zu bilden.



139 Δ^2 140 Δ^3 Δ^2 146 Δ^3

Wurde 140 unter thermodynamischen Bedingungen erzeugt, zeigt das ^{1}H-NMR-Spektrum von 146 nur ein Olefinsignal bei δ = 4,23 ppm.

Aus der chemischen Verschiebung sowie der Spinmultiplizität (t) geht hervor, daß es sich um das Δ^3 146-Isomer handelt.

Es treten dagegen zwei Olefinsignale auf - bei δ = 5,78 ppm (s) und bei δ = 4,23 ppm -, wenn 140 bei -78° C (kinetische Bedingung) erzeugt wurde. Das Singulett bei 5,78 ppm ist aufgrund seiner Tieffeldverschiebung und fehlender Kopplung dem Δ^2 146-Isomeren, das Triplett bei 4,23 ppm (s.o.) dem Δ^3 146-Isomeren zuzuordnen.
Aus den Integralen ergibt sich das Isomerenverhältnis Δ^2 146 : Δ^3 146 = 1,0 : 1,7.

Diese Relation ist aber nicht ohne weiteres mit der Produktverteilung, die u.a. bei der Acylierung von 140 mit Säureamiden (kinetische Bedingung, Abschn. 8.2.) vorliegt, zu vereinbaren.
Erst erneute Umsetzung von unter thermodynamischen Bedingungen erzeugtem 140 (im Gegensatz zu unter kinetischen Bedingungen erzeugtem 140, siehe Abschn. 8.2.) mit Säureamiden (Benzoesäure- und 3,4,5-Trimethoxybenzoesäuredimethylamid) lieferten hier eine Erklärung.

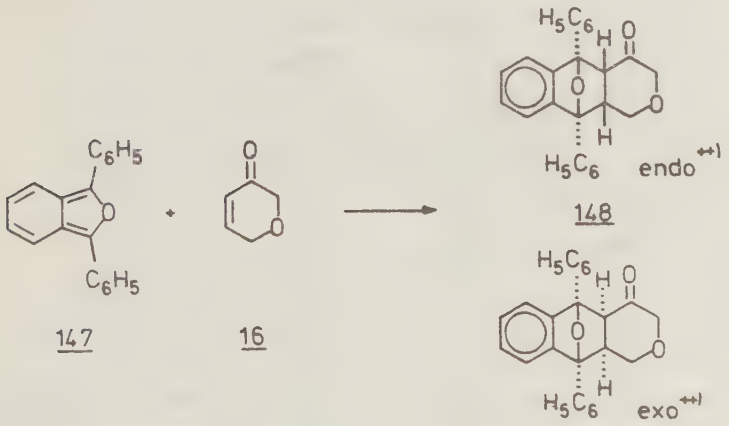
Als ich die Ansätze wenige Minuten nach Reaktionsbeginn chromatographierte, waren außer den Edukten nur die 4-Acyl-3-pyranone in größeren Mengen nachweisbar. Mit Zunahme der Reaktionsdauer ließ sich dagegen die Abnahme der 4-Acyl-3-pyranone feststellen.
Nach 19 Stunden konnte ich bei der Aufarbeitung der Reaktionsgemische kein 4-Acylprodukt mehr isolieren.

Im Gegensatz dazu war aus kinetisch erzeugtem 140 nach 19 Stunden Reaktionsdauer mit Trimethoxybenzoesäuredimethylamid reines 2-Trimethoxybenzoylpyranon-3 144 in 10 proz. Ausbeute (Kap. 8.2.) entstanden.

Die Produktverteilung (2- : 4-Acyl) hängt zwar von der Lage der Doppelbindung in kinetisch erzeugtem 140 ab, die geringe Menge des erhaltenen 4-Acyl-Derivates läßt jedoch auf eine schnellere Zersetzung des in 4-Stellung acylierten Lithioenamins schließen.

9. 2H-3(6H)-Pyranon als Synthesebaustein

In Ergänzung zu den beschriebenen Synthesen pyrananellierter Heterocyclen versuchte ich nun ein Verfahren zu finden, das zu einem Pyranring mit zwei Anellanden führt. Da mir das Pyranon 26a bereits zur Verfügung stand (zur 3-Tetrahydropyranonsynthese siehe Seite 14), plante ich folgendes Vorgehen:
In einer Diels-Alder-Reaktion sollte 26a als akzeptorsubstituiertes Olefin mit einem Dien in 4,5-Stellung anellierbar sein, ein weiterer Ring sollte sich dann, ähnlich wie beim Tetrahydropyranon 16 (Chinolin-, Indol-, Chromonsynthese), in 2,3-Stellung anbringen lassen.
Für den ersten Schritt, die Cycloaddition, wählte ich Diphenylisobenzofuran 147+) als Dienkomponente[104] aus, da so ein kristallines Addukt zu erwarten war, das zudem durch Wasserelimination in ein Naphthopyranon überführbar sein sollte.



147 16 148

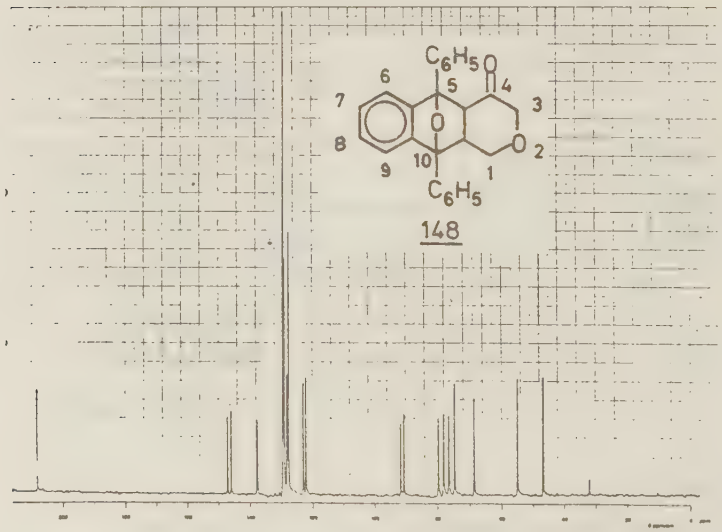
+) Ich danke Herrn D. Schlüter, Institut für Org. Chemie der Universität München, für das Überlassen des Isobenzofurans 147.

++) Als Racemat

Bereits nach kurzem Erhitzen von 26a mit 147 in Toluol war die Umsetzung vollständig. Auf dem Dünnschichtchromatogramm ließen sich zwei Produkte mit ähnlichem Laufverhalten nachweisen. Die Trennung dieser beiden Verbindungen gelang mir durch fraktionierte Kristallisation aus Methanol.

Die Infrarotspektren beider Substanzen weisen eine Carbonylabsorption (1715 cm^{-1} bzw. 1710 cm^{-1}) auf, die gegenüber der der Ausgangsverbindung, des Enons 26a (1690 cm^{-1}) deutlich zu höheren Wellenzahlen verschoben sind.

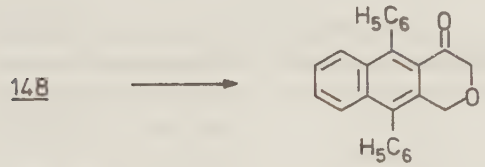
Ebenso passen die Elementaranalysen und die wenig aussagekräftigen ^{1}H-NMR-Spektren der beiden Verbindungen zur Struktur 148. Offensichtlich sind bei der Diels-Alder-Synthese, bedingt durch Orientierungen des Olefings die diastereomeren Produkte 148 endo bzw. 148 exo entstanden[105].



148

Abb. 27: ^{13}C-NMR-Spektrum von 148 (1. Kristallfraktion) in $CDCl_3$

Daß es sich bei den beiden Verbindungen um die Stereoisomeren 148 handelt, wird durch die ^{13}C-NMR-Spektren deutlich gemacht; allerdings ist eine Diastereomerenzuordnung (endo, exo) so nicht möglich. Hier wird das Spektrum, der bei der 1. Kristallfraktion erhaltenen Verbindung, wiedergegeben:
Bei δ = 45,7 ppm (10a-C, d) und δ = 53,9 ppm (4a-C, d) absorbieren die tertiären, bei δ = 67,7 ppm (1-C, t) und δ = 73,6 ppm (3-C, t) die sekundären C-Atome und bei δ = 208,3 ppm das Carbonyl-Kohlenstoffatom (4-C, s) des Pyranonrings. Die Signale bei δ = 89,42 ppm (s) und δ = 90,5 ppm (s) werden von den quartären C-Atomen (5-C und 10-C) in Benzylstellung verursacht. Den alkylsubstituierten Aromatenkohlenstoffatomen des Phenylenrests (5a-C und 9a-C) sind die Absorptionen bei δ = 136,8 ppm (s) und δ = 136,9 ppm (s), denen der Phenylreste die Absorptionen bei δ = 145,3 ppm (s) und δ = 146,5 ppm (s) zuzuordnen. Die übrigen Signale gehören zu den unsubstituierten Aromatenkohlenstoffatomen.

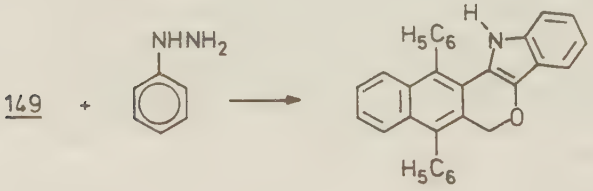


149

Die Dehydratisierung zum Naphthopyranon 149 konnte ich erreichen, in dem ich eine Diastereomerenmischung von 148 (in einem erneuten Ansatz erhalten) in 85 %iger Phosphorsäure suspendierte.

Im Gegensatz zu den komplexen ^{1}H-NMR-Spektren der Cycloaddukte 148 endo und exo ist das Spektrum von 149 ohne Schwierigkeiten interpretierbar:
Ein Multiplett bei δ = 7,08 - 7,75 ppm (14H) für die Aromatenprotonen und zwei Singuletts bei δ = 4,72 ppm (3-H; 2H) und δ = 4,27 ppm (1-H; 2H) sind die einzigen Signale.

Die Anellierung eines weiteren Rings an 149 - ich hatte mich für eine Fischer'sche Indolsynthese entschieden - gelang mir durch Erhitzen von 149 mit Phenylhydrazin (48a).



48a 150

Ausgehend von 26a war damit die Synthese eines Naphthoindolo-pyrans 150 in nur drei Syntheseschritten und mit einer Gesamtausbeute von 65 % (bezogen auf 148) gelungen.

Ähnlich anguläre, polycyclische Pyranderivate sind als Pflanzeninhaltsstoffe isoliert worden z.B. die Peltogynine oder die Rotenone, Verbindungen mit z.T. starker physiologischer Wirkung (siehe Einleitung).

10. Zusammenfassung

Ziel meiner Untersuchungen war die Synthese pyranannellierter Heterocyclen bei Verwendung von Tetrahydro-3-pyranon (16) als Synthesebaustein.

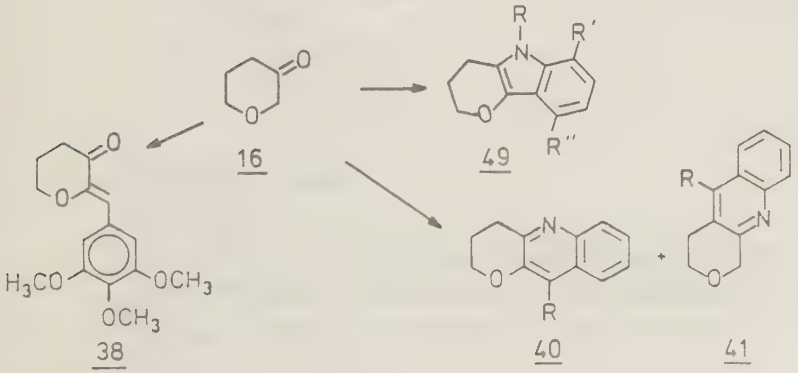
Dazu wurde

1. die Eignung verschiedener präparativer Methoden zur regioselektiven Synthese geprüft und
2. die Isomerenverteilung (Verhältnis der Δ^2, Δ^3-Isomeren) der reaktiven Zwischenstufen - gebildet unter kinetischer und thermodynamischer Kontrolle - ermittelt.

zu 1. Regioselektive Synthesen

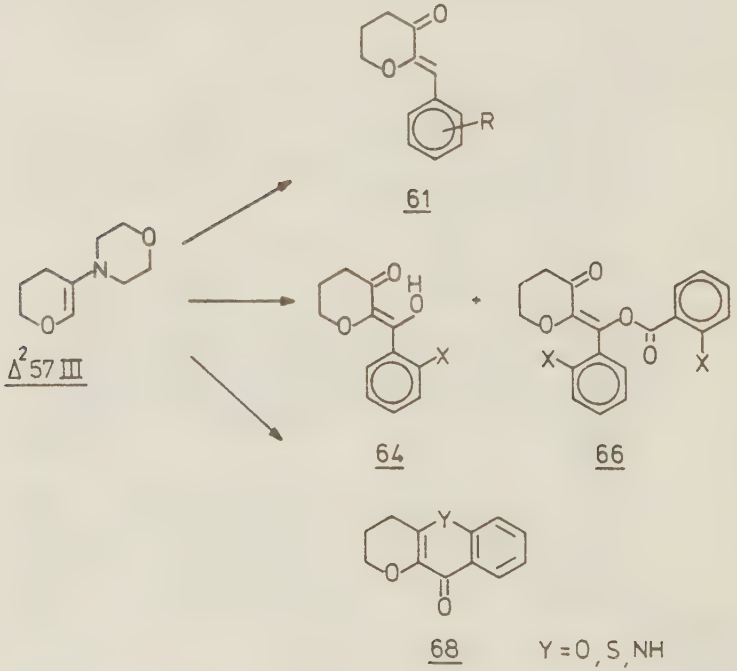
a) mit dem 3-Pyranon 16

Mit einem Aldehyd reagiert 16 bei Zusatz eines primären oder sekundären Amins bevorzugt zum 2-Benzylidenpyranon 38.
Reaktionen mit Phenylhydrazinen (Fischer's Indolsynthese) führen immer zum gleichen Regioisomeren (49). Bei Umsetzungen mit 2-Aminobenzaldehyd oder 2-Aminoketonen (Friedländer's Chinolinsynthese) entstehen dagegen überwiegend Produktgemische; die Isomerenzusammensetzung (40/41) ist von der verwendeten Amino-carbonyl-Verbindung abhängig.



b) mit dem Enamin 57 III

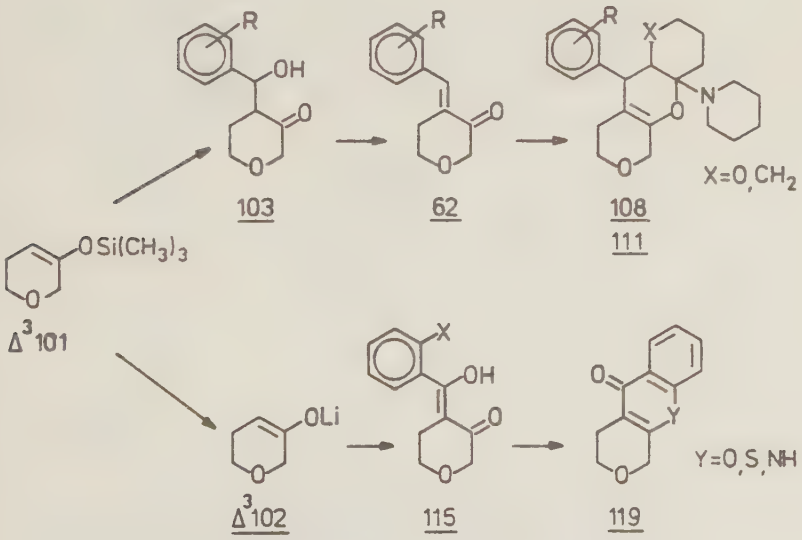
Das Morpholin-Enamin 57 III - ein Gemisch der Δ^2-, Δ^3-Isomeren (91 : 9) - ist wenig reaktiv. Bei Aldehydadditionen sind Ausbeuten und Regioselektivität mäßig. Säurechloride reagieren überwiegend in 2-Stellung und mit besseren Ausbeuten; isolierbar sind 2-Acylpyranone 64 und Vinylester (66). Pyranochromon, -thiochromon und -chinolon (68) ließen sich entweder direkt oder durch anschließende Cyclisierung der 2-Acyl-Derivate 64 gewinnen.



c) mit dem Silylenolether Δ^3 101

Durch den Einsatz des Silylenolethers Δ^3 101 sind regioselektive Substitutionen in 4-Stellung des

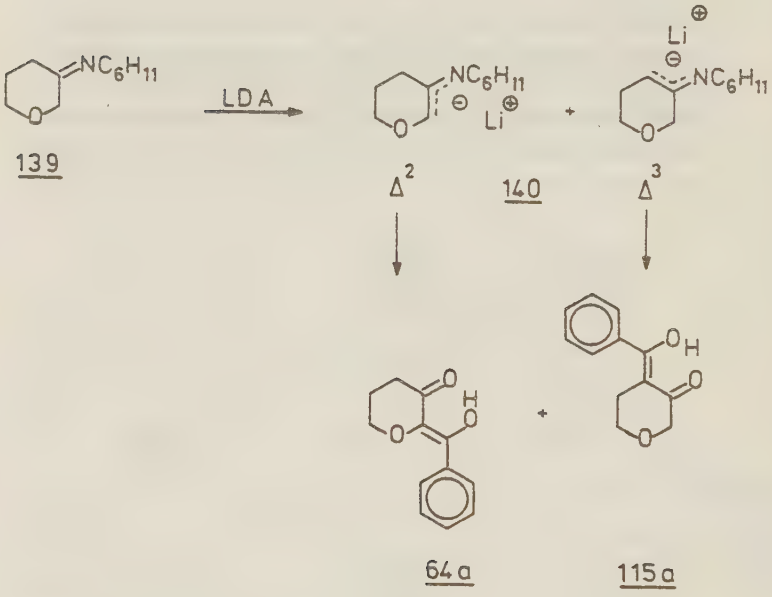
Pyranrings mit guten Ausbeuten möglich.
So gewonnene Aldoladdukte können zu Kondensationsprodukten dehydratisiert und dann mit Enaminen zu Dipyranopyranen 108 bzw. Dipyranen 111 cycloaddiert werden.
Durch Spaltung von Δ^3 101 mit Methyllithium gelingt es, das Lithiumenolat Δ^3 102 (ohne Beimengung des Δ^2-Isomeren) zu erzeugen und mit Säurechloriden zu 4-Acylpyranonen 115 umsetzen. Diese eignen sich zur Synthese regioisomerer Pyranochromone, -thiochromone und -chinolone (119).



d) mit dem Lithioenamin 140

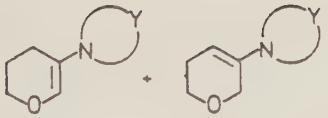
Kinetisch kontrollierte Deprotonierung des Azomethins 139 führt zu einem Lithioenamingemisch 140, das mit einem Säureamid bevorzugt das 2-Acylpyranon 64a bildet.

Ausschließlich ein 4-Acylpyranon (115a) dagegen entsteht durch Reaktion des unter thermodynamischen Bedingungen erzeugten 140 mit einem Carbonsäureester.



zu 2. Orientierung der Doppelbindung im Pyranring

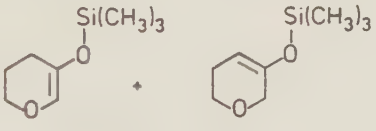
Das Strukturisomerenverhältnis der Pyranon-Enamine 57 hängt vom verwendeten Amin ab. Piperidin- und Morpholin-Enamin (57 II, 57 III) existieren nahezu ausschließlich in der Δ^2-Form. Eine deutliche Erhöhung des Δ^3-Isomerenanteils ist beim Pyrrolidin- und beim Perhydroazepin-Enamin (57 I, 57 IV) zu beobachten.



Δ^2 57 Δ^3

II	$Y = (CH_2)_5$	92 %	8 %
III	$Y = (CH_2)_2O(CH_2)_2$	91 %	9 %
I	$Y = (CH_2)_4$	36 %	64 %
IV	$Y = (CH_2)_6$	40 %	60 %

Bei der kinetisch kontrollierten Silylierung des Pyranons 16 entsteht ausschließlich der instabilere Δ^3-Silylenolether 101, der sich unter thermodynamischen Bedingungen zum stabileren Δ^2-Isomeren umlagert.

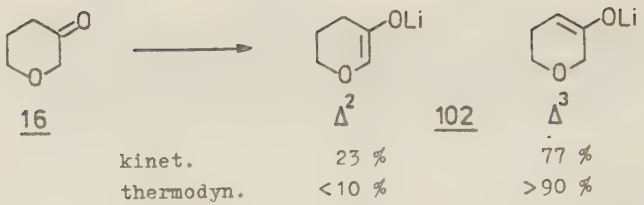


Δ^2 Δ^3

101

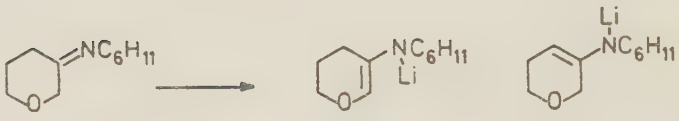
kinet.	-	100 %
thermodyn.	69 %	31 %

Kinetisch kontrollierte Deprotonierung des Pyranons 16 sowie des Azomethins mit LDA führt zu Δ^2/Δ^3-Isomerenmischungen; Äquilibrierung (thermodynamische Kontrolle) verschiebt das Verhältnis in beiden Fällen zugunsten des Δ^3-Isomeren.



16 Δ^2 102 Δ^3

kinet.	23 %	77 %
thermodyn.	<10 %	>90 %



139 Δ^2 140 Δ^3

kinet.	37 %	63 %
thermodyn.	-	100 %

In der nach zunehmender Elektronendichte am ß-C-Atom geordneten Reihe

[Morpholin-, Piperidin-Enamin],
[Perhydroazepin-, Pyrrolidin-Enamin] und
[Lithioenolat, Lithio-Enamin]

verringert sich zunehmend die Stabilität des Δ^2-Isomers und das Verhältnis der Strukturisomere (Δ^2/Δ^3) ändert sich zugunsten des Δ^3-Isomers.

E X P E R I M E N T E L L E R T E I L

1. Formelverzeichnis

Die Zahlen unterhalb der Formeln beziehen sich auf die Seiten im theoretischen und experimentellen Teil

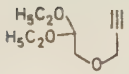
Seite:

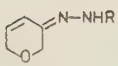
16 10, 14, 141; Lit.[20]

24 8, 142; Lit.[33]

26a 13, 142

27a 15, 142

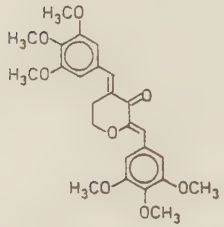
32  11, 143

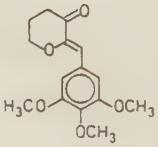
35 

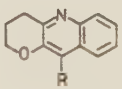
a R=-(CO)NH_2 14, 143

b R=p-C_6H_4-NO_2 14, 144

Substanznummern fortlaufe

37  16,

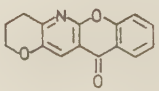
38  18,

40 

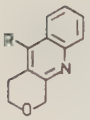
a R = H 40, 147,

b R = C_6H_5 22,

c R = CH_3 23, 116, 146, 192,

40d  42, 117, 154,

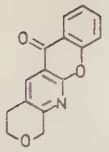
41



a R = H 20, 40, 83, 147, 153, 173,

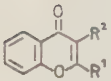
c R = CH_3 23, 117, 146, 193

41d



25, 117, 147, 193

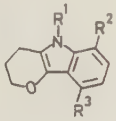
43, 44



43 R^1=H; R^2=CN 24, 118, 148, 193

44 R^1=NH_2; R^2=H 25, 149

49

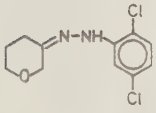


a R^1=R^2=R^3=H 27, 149

b R^1=CH_3, R^2=R^3=H 28, 150

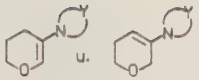
c R^1=H, R^2=R^3=Cl 28, 150

50c



28, 151

57



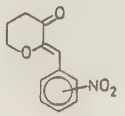
I Y=-$(CH_2)_4$- 34, 151

II Y=-$(CH_2)_5$- 35, 152

III Y=-$(CH_2)_2O(CH_2)_2$- 31, 152

IV Y=-$(CH_2)_6$- 35, 153

61

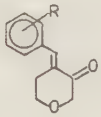


o ortho - NO_2 40, 155

m meta - NO_2 40, 154

p para - NO_2 38, 155

62

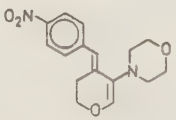


a R = H 80, 170

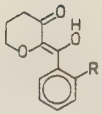
o R = ortho-NO_2 80, 170

p R = para-NO_2 39, 78, 156, 169

63



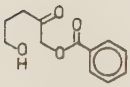
39, 155

64 

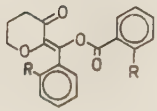
a R = H 47, 114, 115, 156, 189, 191

b R = $OCOCH_3$ 49, 157

d R = NO_2 63, 162

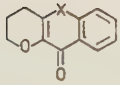
65 

45, 157

66 

a R = H 46, 157

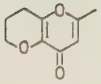
d R = NO_2 53, 158

68 

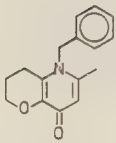
b X = O 59, 163

c X = S 51, 159

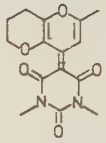
d X = NH 59, 163

80 

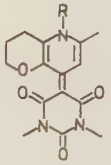
54, 159

82 

55, 16

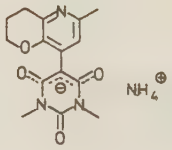
84 

56, 16

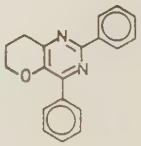
85 

a R = $-CH_2C_6H_5$ 57, 16

b R = $-C_6H_5$ 58, 16

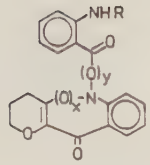
86 

58, 1

88 

58, 1

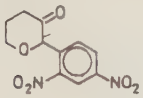
94



x=0, y=1 od. x=1, y=0

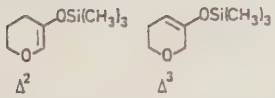
a R = H 64, 164
b R = $COCH_3$ 65, 164

96



66, 165

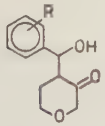
101



Δ^2 Δ^3

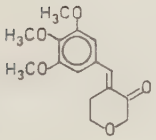
Δ^2, Δ^3 70, 74, 166, 168
Δ^3 72, 167

103



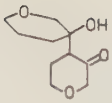
a R = H 80, 172
o R = ortho-NO_2 80, 171
p R = para-NO_2 76, 171

104



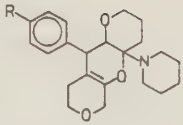
81, 172

105



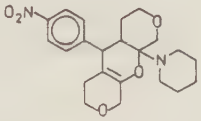
81, 173

108



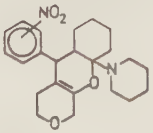
a R = H 87, 175
p R = NO_2 85, 174

109p



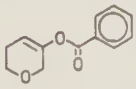
87, 174

111



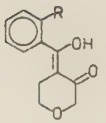
o ortho - NO_2 88, 176
p para - NO_2 88, 175

112



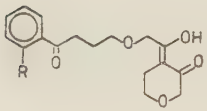
89, 176

115



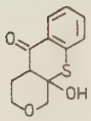
a	R = H	92, 114, 115, 177, 189, 191
b	R = $OCOCH_3$	96, 178
c	R = $SCOCH_3$	96, 178
d	R = NO_2	96, 179
f	R = $CH_2O_2CC_6H_5$	97, 181

116



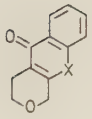
a	R = H	93, 177
e	R = NHC_6H_5	98, 179
f	R = $CH_2O_2CC_6H_5$	98, 181

118



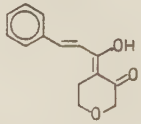
98, 178

119



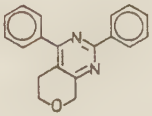
b	X = O	100, 18
c	X = S	100, 18
d	X = NH	100, 18
e	X = NC_6H_5	97, 17

121



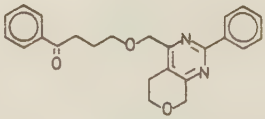
97, 18

122



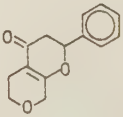
98, 18

123



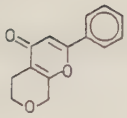
99, 18

124



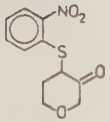
101, 18

125



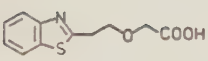
102, 185

127



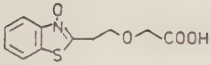
104, 185

129



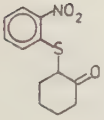
105, 186

132



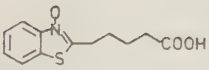
108, 186

134



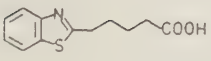
108, 187

135



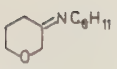
109, 187

136



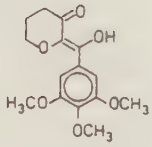
109, 188

139



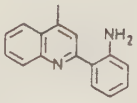
111, 188

144



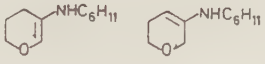
116, 191

145



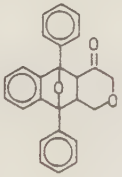
117, 192; Lit.[102])

146



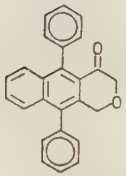
119, 194

148



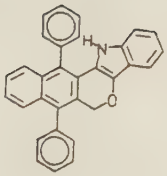
122, 195

149



123, 196

150



124, 196

2. Allgemeine Angaben

Schmelzpunkte:	Schmelzpunktsbestimmungsapparat nach Dr. Tottoli (Hersteller Fa. Büchi, Nr. 510) und Opfer-Schaum-Gerät; die Schmelzpunkte (^{o}C) wurden nicht korrigiert.
^{1}H-NMR-Spektren:	Kernresonanzspektrometer T-60 und A-60 (Hersteller Varian); δ-Skala, ppm-Werte, Tetramethylsilan als interner Standard.
^{13}C-NMR-Spektren:	Kernresonanzspektrometer WP 80 (Hersteller Bruker), δ-Skala, ppm-Werte, Tetramethylsilan als interner Standard.
Massenspektren:	Massenspektrometer CH 7 (Hersteller Varian)
IR-Spektren:	IR-Spektrophotometer Acculab 6 (Hersteller Beckman). Die IR-Spektren von Flüssigkeiten wurden als Film, die von Feststoffen als KBr-Presslinge aufgenommen.
CHN-Analysen:	CHN-Analyser Modell 185 (Hersteller Hewlett-Packard); CHN-Rapid (Hersteller Heraeus). Ein Teil der Analysen wurde von der Fa. I. Beetz, Kronach, ausgeführt.
Dünnschicht-chromatographie:	DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F-254 (Fa. Merck, Art.-Nr. 5715).

Präp. Schichtchromatographie:	PSC-Fertigplatten Kieselgel 60 F-254 (Fa. Merck, Art.-Nr. 5717), Schichtdicke 2 mm.
Säulenchromatographie:	Füllmaterial Kieselgel 60, Korngröße 0,063 - 0,200 mm (Fa. Merck Art.-Nr. 7734); Säulendurchmesser 28 mm, Füllhöhe jeweils angegeben.
Schutzgas:	Die Umsetzungen wurden unter Stickstoff durchgeführt, falls nicht mit $^{\emptyset)}$ gekennzeichnet.
Ausbeuten:	Die Angaben beziehen sich auf die einmal umkristallisierte, getrocknete Substanz, falls nicht anders angegeben.

3. Experimentelle Angaben

Zu Abschnitt 4.

5,6-Dihydro-2H-pyran-3(4H)-on (16):

a) (nach Lit.[20])

76,5 g (0,75 mol) 24 wurden in 1,5 l Aceton (über Calciumchlorid getrocknet) gelöst und unter Rühren tropfenweise bis zur bleibenden Rotfärbung (ber.: 187,5 ml) mit Jones-Reagenz (26,7 g CrO_3 und 23 cm^3 konz. H_2SO_4 mit H_2O ad 100 ml) versetzt. Die Lösung wurde durch Zugabe einiger Tropfen Isopropanol entfärbt, mit 200 g Kaliumcarbonat versetzt und über Nacht gerührt. Der Feststoffanteil wurde abgetrennt, mit Aceton gewaschen und das Aceton im Vakuum abgedampft. Die erhaltene Flüssigkeit wurde mit 300 ml Methylenchlorid versetzt, die sich abscheidende Wasserphase mit Methylenchlorid (3 x) extrahiert und die vereinigten Extrakte über Natriumsulfat getrocknet. Das Methylenchlorid wurde i. Vak. abdestilliert und der Rückstand fraktioniert.
Farblose Flüssigkeit; $Sdp._{12}$ 53 - 57° C (Lit.: $Sdp._{15}$ 61° C). Ausb. 49,5 g (66 %).

b) 0,98 g (10 mmol) 26a in 10 ml abs. Ethanol wurden mit 0,03 g 10 % Pd/C versetzt und unter Normaldruck bei Raumtemperatur hydriert. Nach dem Filtrieren wurden 2 ml Ameisensäure zugesetzt (in Ethanol hatte Acetalisierung stattgefunden). Nach 0,5 h wurden Ethanol und Ameisensäure i. Vak. z. T. abgedampft. Der flüssige Rückstand wurde mit 15 ml Methylenchlorid und 3 g bas. Aluminiumoxid (Korngröße 0,063 - 0,200 mm, Aktivitätsstufe I, Merck Art.-Nr. 1076) versetzt, filtriert und das Filtrat i. Vak. destilliert.
Farblose Flüssigkeit; $Sdp._{11}$ 51 - 54° C, Ausb. 0,3 g (30 %).

3-Hydroxytetrahydropyran (24; nach Lit.[33]):

140 g (1,66 mol) 3,4-Dihydro-2H-pyran, 285 ml 2,05 M Boran-Tetrahydrofuran-Lösung. $Sdp._{10}$ 74 - 78° C. Ausb. 93,2 g (55 %). (Lit.: $Sdp._{21}$ 90° C, Ausb. 70 %).

2H-3(6H)-pyranon (26a) und 2-(2-Oxopropanoxy)-acetaldehyd (27a):

Zur Darstellung des Additionskatalysators wurde eine Mischung aus 2,40 g rotem Quecksilber-II-oxid, 0,24 g Trichloressigsäure, 4,0 ml Bortrifluorid-Etherat und 5,0 ml Methanol bis zum Verschwinden der roten Farbe des Quecksilber-II-oxids erhitzt. Der Katalysator wurde in 60 ml abs. Methanol suspendiert und mit 60,3 g (0,35 mol) 32 (in 40 ml abs. Methanol) so versetzt, daß sich die Innentemperatur zwischen 40 und 50° C bewegte. Es wurde nach 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend Quecksilber durch Zusatz von Natriumborhydrid abgeschieden. Dann wurde mit 200 ml Pentan verdünnt, filtriert und das Filtrat i. Vak. vom Lösungsmittel befreit.
Die verbleibende Flüssigkeit wurde mit 2 l Ameisensäure versetzt. Nach 30 min wurden 2 l Chloroform zugefügt und die Mischung wurde 88 Stunden rückfließend erhitzt. Chloroform und Ameisensäure wurden i. Vak. weitgehend abgedampft. Nach Zusatz von 200 ml Diethylether, 50 ml Pentan und 30 ml Methanol wurde Unlösliches abgetrennt, die Mischung über Natriumsulfat und bas. Aluminiumoxid (Korngröße 0,063 - 0,200 mm, Aktivitätsstufe I, Merck Art.Nr. 1076) filtriert und das Filtrat i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Ein Teil der zurückbleibenden Flüssigkeit ließ sich bei 0,05 Torr und 40° C Badtemperatur in eine Kühlfalle (Methanol/Trockeneis) umkondensieren. Aus dem Kondensat wurde durch Destillation 26a gewonnen. Farblose Flüssigkeit; $Sdp._{3-4}$ 51 - 53° C. Ausb. 8,75 g (26 %). - IR: 1690, 1675 cm^{-1}. -

^{13}C-NMR (d_6-DMSO): δ = 64,4 (t), 71,7 (t), 126,0 (d), 150,3 (d), 194,5 (s).

$C_5H_6O_2$ (98,10) Ber. C 61,22 H 6,16
Gef. C 61,01 H 6,38 Molmasse 98 (MS)

Aus dem bei der Umkondensation angefallenen Rückstand (s.o.) ließ sich 27a bei $10^{-3,5}$ Torr und 90° C Badtemperatur abdestillieren. Farblose, sich rasch gelbfärbende Flüssigkeit. Ausb. 1,2 g (3 %).

$C_5H_8O_3$ (116,12) Ber. C 51,72 H 6,94
Gef. C 51,56 H 6,95 Molmasse 116 (MS)

2-(3-Propinyloxy)-acetaldehyddiethylacetal (32):

Eine Suspension von 14,4 g (0,60 mol) Natriumhydrid (50 proz. Dispersion in Öl) in 200 ml abs. Tetrahydrofuran wurde bei Raumtemperatur unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 80,4 g (0,60 mol) Glykolaldehyddiethylacetal in 400 ml abs. Tetrahydrofuran versetzt. Die Mischung wurde noch 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden 95,4 g (0,8 mol) 3-Brompropin (80 proz. Lösung in Toluol) so zugegeben, daß der Ansatz schwach siedete. Anschließend wurde 12 Stunden rückfließend erhitzt. Unverbrauchtes Natriumhydrid wurde durch vorsichtige Zugabe von Ethanol zersetzt, das gebildete Natriumbromid abgenutscht und das Filtrat i. Vak. destilliert. Farblose Flüssigkeit; Sdp.$_{10}$ 82 - 87° C. Ausb. 86,1 g (83 %) - IR: 2975, 1105 cm^{-1}.

$C_9H_{16}O_3$ (172,22) Ber. C 62,77 H 9,36
Gef. C 62,77 H 9,36 Molmasse 172 (MS)

2H-Pyran-3(6H)-semicarbazon (35a)[8]:

Eine Mischung bestehend aus 0,5 g (5 mmol) 26a, 0,56 g (5 mmol) Semicarbazidhydrochlorid, 0,8 g Natriumacetat und 10 ml 50 proz. Ethanol wurde 10 min rückfließend erhitzt. Nach Zugabe von Wasser (10 ml) wurde das abgeschiedene, kristalline Produkt isoliert und aus Ethanol

umkristallisiert. Farblose Kristalle (E, Z-Isomerenmischung), Ausb. 0,38 g (49 %) - IR: 1675, 1560, 1090 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ = 4,0 - 4,3 (m, 2H), 4,13 (s) und 4,38 (s) (zusammen 2H), 6,08 - 7,0 (m, 4H), 9,45 (s) und 9,8 (s) (zusammen 1H).

$C_6H_9N_3O_2$ (155,16) Ber. C 46,45 H 5,85 N 27,08
Gef. C 46,25 H 5,96 N 27,32 Molmasse 155 (MS)

2H-Pyran-3(6H)-p-nitrophenylhydrazon (35b)[g]:

0,77 g (5 mmol) p-Nitrophenylhydrazin wurden unter Erwärmen in Ethanol gelöst und mit 0,5 g (5 mmol) 26a versetzt. Nach dem Abkühlen schieden sich gelbe und gelbrote Kristalle ab (E, Z-Isomerenmischung). Smp. 197 - 200° C. Ausb. 0,66 g (57 %) - IR: 1590, 1305, 1260 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ = 4,1 - 4,46 (m, 2H), 4,28 (s) und 4,67 (s) (zusammen 2H), 6,43 (s) und 6,75 (t) und 7,03 (t) (zusammen 2H), 7,30 (dd, J = 9/1,5 Hz, 2H), 8,24 (d, J = 9 Hz, 2H), 10,27 (s) und 10,65 (s) (zusammen 1H).

$C_{11}H_{11}N_3O_3$ (233,23) Ber. C 56,65 H 4,75 N 18,02
Gef. C 56,68 H 4,76 N 17,93 Molmasse 233 (MS)

Zu Abschnitt 5.1.

5,6-Dihydro-2,4-bis-(3,4,5-trimethoxybenzyliden)-2H-pyran-3(4H)-on (37):

3,92 g (20 mmol) 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd wurden unter leichtem Erwärmen in 20 ml Ethanol gelöst und unter Rühren mit 1,0 g (10 mmol) 16 und 4 ml 5 proz. ethanolischer Kalilauge versetzt. Es wurden noch 18 h bei Raumtemperatur gerührt, abgekühlt, der entstandene Niederschlag abgesaugt und aus Essigester/Petrolether (10:1) umkristallisiert. Gelbe Kristalle; Smp. 147,5° C. Ausb. 1,2 g (26 %). - IR: 2935, 1680, 1615 cm^{-1}.

$C_{25}H_{28}O_8$ (456,49) Ber. C 65,78 H 6,18
Gef. C 65,68 H 6,16 Molmasse 456 (MS)

5,6-Dihydro-2-(3,4,5-trimethoxybenzyliden)-2H-pyran-3 (4H)-on (38):

a) Eine Mischung bestehend aus 2,94 g (15 mmol) 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd, 3,22 g (30 mmol) Benzylamin, 2,0 g (20 mmol) 16 und 60 ml abs. Benzol wurde unter Rühren und mit aufgesetztem Wasserabscheider 30 h rückfließend erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit 70 ml Diethylether verdünnt, mit 70 ml 0,5 N Salzsäure versetzt und 1,5 Stunden gerührt. Die org. Phase wurde abgetrennt, mit Wasser geschüttelt, getrocknet (Natriumsulfat) und eingeengt. Der Rückstand wurde aus Essigester/Petrolether umkristallisiert. Gelbliche Kristalle; Smp. 120 - 121° C. Ausb. 1,0 g (24 %). - IR: 2945, 1690, 1600 cm^{-1}.

$C_{15}H_{18}O_5$ (278,30) Ber. C 64,74 H 6,52
Gef. C 64,58 H 6,22 Molmasse 278 (MS)

b) Herstellung wie vorhergehend aus 3,92 g (20 mmol) 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd, 2,42 g (20 mmol) Benzylamin und 2,0 g (20 mmol) 16. 40 ml abs. Benzol; 24 Stunden Reaktionsdauer.
Ausb. 1,3 g (23 %).

Zu Abschnitt 5.2.

3,4-Dihydro-10-phenyl-2H-pyrano[2,3-b]chinolin (40 b):

0,98 g (5 mmol) o-Aminobenzophenon wurden in 25 ml abs. Benzol gelöst und mit 1,5 g (15 mmol) 16 versetzt. In die Reaktionsmischung wurde bis zur Rotfärbung eine Kaliumhydridsuspension (in Öl) eingerührt. Es wurde noch 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann i. Vak. eingedampft und der Rückstand in Methylenchlorid gelöst. Die Methylenchloridphase wurde mit Wasser gewaschen (2 x), getrocknet (Natriumsulfat) und i. Vak. eingeengt. Umkristallisation aus Essigester lieferte hellgelbe Kristalle. Smp. 174 - 176° C. Ausb. 0,8 g (61 %). - IR: 3045, 1475, 1127 cm^{-1}.

$C_{18}H_{15}NO$ (261,32) Ber. C 82,73 H 5,79 N 5,36
Gef. C 82,62 H 5,81 N 5,51 Molmasse 261 (MS)

3,4-Dihydro-10-methyl-2H-pyrano[3,2-b]chinolin (40c) und 3,4-Dihydro-5-methyl-1H-pyrano[3,4-b]chinolin (41c):

0,68 g (5 mmol) o-Aminoacetophenon und 1,5 g (15 mmol) 16 in 15 ml abs. Benzol wurden unter Rühren solange mit einer Kaliumhydridsuspension versetzt, bis bei weiterer Zugabe nur noch eine geringfügige Wasserstoffentwicklung stattfand. Es wurde 5 Stunden unter Rückfluß und 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde nochmals 16 (0,5 g, 5 mmol) und Kaliumhydridsuspension (wie oben) zugegeben und weitere 5 Stunden rückfließend erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde i. Vak. eingedampft, der Rückstand bei 10^{-4} Torr und 100 - 120° C Badtemperatur destilliert und das Destillat dc gereinigt (Laufmittel: Methylenchlorid).
Die blau floureszierenden Zonen bei Rf 0,11 und Rf 0,22 wurden entfernt und mit Essigester eluiert.
Das Eluat der höher gelaufenen Zone lieferte nach dem Eindampfen i. Vak. 40c als öligen Rückstand. Ausb. 0,37 g (37 %). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,68 - 2,35 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 3,15 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,25 (t, J = 5 Hz, 2H), 7,22 - 8,13 (m, 4H). - Trotz mehrfacher Versuche konnte 40c nicht zur Kristallisation gebracht werden. 40c wurde deshalb in 50 ml Diethylether gelöst und durch Einleiten von Chlorwasserstoff als Hydrochlorid gefällt. Der Niederschlag wurde abgesaugt und aus CH_3OH umkristallisiert. Farblose Kristalle; Smp. 240° C (Z). Ausb. 0,17 g. - IR: 3315, 1545, 1255 cm^{-1}. - MS: m/e = 200 (M^+-35). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2,05 - 2,57 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 3,78 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,50 (t, J = 5 Hz, 2H), 7,75 - 8,23 (m, 3H), 8,63 - 9,05 (m, 1H). (Das Hydrochloridproton konnte nicht lokalisiert werden).

$C_{13}H_{14}NOCl$ (235,71) Ber. C 66,24 H 5,99 N 5,94 Cl 15,04
Gef. C 63,99 H 6,31 N 5,69 Cl 15,78

Das Eluat der langsamer gelaufenen Zone wurde ebenfalls i. Vak. eingedampft (0,25 g; 25 %). Umkristallisation aus Essigester/Petrolether lieferte 41c in Form farbloser Kristalle. Smp. 113 - 114° C. Ausb. 0,04 g (4 %). - IR: 2960, 1495, 1095 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2,55 (s, 3H), 2,97 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,07 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,93 (s, 2H), 7,25 - 8,10 (m, 4H).

$C_{13}H_{13}NO$ (199,3) Ber. C 78,36 H 6,58 N 7,03
Gef. C 78,30 H 6,69 N 7,26 Molmasse 199 (MS)

3,4-Dihydro-1H-pyrano[3,4-b]chinolin (41a):

Eine Mischung aus 0,67 g (5 mmol) o-Aminobenzaldehyd, 0,5 g (5 mmol) 16 und 10 ml Ethanol wurde mit 1 ml 5 proz. ethanolischer Kalilauge versetzt und 14 h bei Raumtemperatur gerührt.
Dann wurde i. Vak. eingedampft, mit Methylenchlorid versetzt und die org. Phase mit Wasser geschüttelt und getrocknet (Natriumsulfat). Der nach Abdampfen des Solvens (i. Vak.) verbleibende Rückstand (0,9 g) bestand zu 78 % aus 41a und zu 22 % aus dem regioisomeren 40a (NMR-spektroskopisch ermittelt). Umkristallisation aus Essigester lieferte 41a in Form farbloser Kristalle. Smp. 114 - 115° C. Ausb. 0,38 g (38 %). - IR: 2960, 1490, 1095 cm^{-1}.

$C_{12}H_{11}NO$ (185,23) Ber. C 77,81 H 5,99 N 7,56
Gef. C 77,88 H 5,98 N 7,62 Molmasse 185 (MS)

3,4-Dihydro[1]benzpyrano[2,3-b]pyrano[4,3-e]pyrid-6(1H)-on (41d):

Eine Mischung bestehend aus 1,89 g (10 mmol) 2-Amino-4-oxo-4H-chromon-3-carbaldehyd, 5 ml 1,5-Diazabicyclo-[4,3,0]non-5-en und 50 ml Ethanol wurde nach Zugabe von 1,2 g (12 mmol) 16 unter Rühren 4 Stunden rückfließend erhitzt und weitere 12 h nach erneuter Zugabe von 16

(1,0 g, 10 mmol). Nach Abdampfen des Ethanols i. Vak. wurde mit Diethylether versetzt, dreimal mit Wasser gewaschen und die org. Phase nach Trocknen über Natriumsulfat i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wurde aus Ethanol fraktioniert kristallisiert.
1. Kristallfraktion: hellgelbe Kristalle (41d); Smp. 196 - 197° C. Ausb. 0,35 g (14 %). - IR: 2960, 1665, 1600 cm^{-1}.

$C_{15}H_{11}NO_3$ (253,26) Ber. C 71,14 H 4,38 N 5,53
Gef. C 71,08 H 4,37 N 5,57 Molmasse 253 (MS)

2. Kristallfraktion: Isomerengemisch aus 40d und 41d (Relation = 1:2; NMR-spektroskopisch ermittelt). Ausb. 0,2 g (8 %).

4-Oxo-4H-chromen-3-carbonitril (43):

a) 0,76 g (4 mmol) 2 Amino-4-oxo-4H-chromen-3-carbaldehyd und 1,2 g (12 mmol) 16 wurden in 60 ml 2,5 proz. ethanolischer Kalilauge unter Rühren 12 Stunden rückfließend erhitzt. Nach Abdampfen des Ethanols i. Vak. wurde mit Wasser versetzt, mit Ameisensäure neutralisiert, der entstandene Niederschlag abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert. Farblose Kristalle; Ausb. 0,35 g (51 %).

b) 0,38 g (2 mmol) 2 Amino-4-oxo-4H-chromen-3-carbaldehyd wurden in 30 ml 2,5 proz. ethanolischer Kalilauge 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Neutralisation mit 0,5 N Salzsäure wurde i. Vak. eingeengt und mit Wasser versetzt. Der verbleibende Rückstand wurde isoliert und aus Methanol umkristallisiert. Farblose Kristalle; Smp. 172 - 175° C (Lit.[42]: 171 - 173,5° C). Ausb. 0,15 g (44 %). - IR: 2250, 1662 cm^{-1}. - MS: m/e = 171 (M^+).

2-Amino-4H-chromen-4-on (44):

Eine Lösung von 0,76 g (4 mmol) 2-Amino-4-oxo-4H-chromen-3-carbaldehyd und 1,0 g (10 mmol) 16 in 30 ml abs. Methanol wurde mit Chlorwasserstoff gesättigt, rückfließend erhitzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. abgedampft und der Rückstand mit Wasser versetzt. Der nach Neutralisation mit 0,5 N Salzsäure entstandene Niederschlag wurde abgetrennt und aus Ethanol umkristallisiert. Blaßgelbe Kristalle; Smp. 268° C (Z; Lit.[43]: 275° C, Z.). Ausb. 0,4 g (62 %). - IR: 3300, 3100, 1645, 1610, 1545 cm^{-1}.

$C_9H_7NO_2$ (161,16) Ber. C 67,08 H 4,38 N 8,69
Gef. C 66,97 H 4,28 N 8,67 Molmasse 161 (MS)

Zu Abschnitt 5.3.

2,3,4,5-Tetrahydro-pyrano[3,2-b]indol (49a):

Eine Lösung von 1,08 g (10 mmol) Phenylhydrazin und 1,0 g (10 mmol) 16 in 6 ml Eisessig wurde kurz erwärmt und 36 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Verdünnen mit Diethylether wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wurde zweimal aus Essigester umkristallisiert. Gelbe, an der Luft zersetzliche Kristalle; Smp. 152 - 155° C. Ausb. 0,68 g (39 %). - IR: 3380, 1615, 1330, 755 cm^{-1}.

$C_{11}H_{11}NO$ (173,2) Ber. C 76,28 H 6,40 N 8,09
Gef. C 76,15 H 6,41 N 8,06 Molmasse 173 (MS)

2,3,4,5-Tetrahydro-5-methyl-pyrano[3,2-b]indol (49b):

Zu 1,22 g (10 mmol) N-Methyl-N-phenylhydrazin und 6 ml Eisessig wurde unter Kühlung (Wasserbad) 1,0 g (10 mmol) 16 gegeben. Dann wurde 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit Diethylether verdünnt, die org. Phase mit Wasser geschüttelt, getrocknet (Natriumsulfat) und i. Vak. eingeengt. Destillation des Rückstands bei 10^{-4} Torr (100 - 120° C Badtemperatur) und anschließende Kristallisation aus Methanol lieferte gelbe, an der Luft zersetzliche Kristalle. Smp. 49 - 50° C. Ausb. 1,1 g (59 %). - IR: 2965, 1590, 1380, 730 cm^{-1}.

$C_{12}H_{13}NO$ (187,2) Ber. C 76,98 H 7,00 N 7,48
Gef. C 76,86 H 6,98 N 7,60 Molmasse 187 (MS)

6,9-Dichlor-2,3,4,5-tetrahydro-pyrano[3,2-b]indol (49c):

Eine Mischung bestehend aus 1,77 g (10 mmol) 2,5-Dichlorphenylhydrazin, 1,1 g (11 mmol) 16 und 6 ml Eisessig wurde 12 h bei 60 - 70° C (Badtemperatur) gerührt. Nach dem Abkühlen wurde mit Diethylether verdünnt, mit Wasser gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat), i. Vak. eingeengt und der Rückstand aus Methanol kristallisiert. Das Kristallisat wurde sc gereinigt (Füllhöhe = 15 cm, Laufmittel = Methylenchlorid, 15 ml-Fraktionen). Das Solvens der Fraktionen 4-7 wurde i. Vak. verjagt und der Rückstand aus Cyclohexan umkristallisiert. Hellgelbe Nadeln; Smp. 135 - 137,5° C. Ausb. 0,18 g (17 %). IR: 3320, 1625, 1600, 1085 cm^{-1}.

$C_{11}H_9Cl_2NO$ (242,10) Ber. C 54,57 H 3,75 N 5,79 Cl 29,29
Gef. C 54,47 H 3,77 N 5,75 Cl 29,19
Molmasse 242 (MS)

5,6-Dihydro-2H-pyran-3(4H)-2',5'-dichlorphenylhydrazon (50c):

1,77 g (10 mmol) 2,5-Dichlorphenylhydrazin wurden zusammen mit 1,0 g (10 mmol) 16 in 10 ml Eisessig gelöst. Dann wurde 0,5 Stunden bei 70° C und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Der gebildete Niederschlag wurde abgetrennt, das Filtrat mit Diethylether verdünnt, mit Wasser gewaschen (2x), getrocknet und i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wurde durch Verreiben mit Methanol zur Kristallisation gebracht. Die so gewonnenen Kristalle wurden zusammen mit dem ersten Niederschlag (s.o.) aus Methanol umkristallisiert. Hellgelbe Kristalle; Smp. 94 - 95° C. Ausb. 1,1 g (42 %). - IR: 3480, 1660, 1100 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,70 - 2,18 (m, 2H), 2,57 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,26 (s) und 4,37 (s) (Relation 1,5 : 0,3; zusammen 2H; Signale der E-, Z-Isomeren), 6,73 (dd, J = 9/2,5 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,42 - 7,69 (1H, D_2O-Austausch).

$C_{11}H_{12}Cl_2N_2O$ (259,1) Ber. C 50,99 H 4,67 N 10,81 Cl 27,26
Gef. C 51,03 H 4,62 N 10,71 Cl 27,40
Molmasse 259 (MS)

Zu Abschnitt 6.1.

N-(3,4-Dihydro-2H-pyranyl-5)-pyrrolidin (Δ^2 57 I) und N-(5,6-Dihydro-2H-pyranyl-3)-pyrrolidin (Δ^3 57 I):

15,0 g (150 mmol) 16, 12,8 g (180 mmol) Pyrrolidin und 0,17 g (1 mmol) p-Toluolsulfonsäure wurden in 60 ml abs. Benzol unter Rühren und mit aufgesetztem Wasserabscheider 17 h rückfließend erhitzt. Die Reaktionslösung wurde anschließend i. Vak. fraktioniert destilliert. Farblose Flüssigkeit; Kp_{10} 101 - 106° C. Ausb. 22,5 g (98 %). - IR: 2960, 1645, 1130 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,6 - 2,37 (m, 0,64 x 8H + 0,36 x 6H), 2,53 - 3,07 (m, 0,64 x 4H + 0,36 x 4H), 3,55 - 3,90 (m, 0,64 x 2H + 0,36 x 2H), 3,90 - 4,38 (m, 0,36 x 3H, Δ^3-Isomer), 5,86 (s, 0,64 x

1H; Δ^2-Isomer).

$C_9H_{15}NO$ (153,22) Ber. C 70,55 H 9,87 N 9,14
Gef. C 70,50 H 9,87 N 9,00 Molmasse 153 (MS)

N-(3,4-Dihydro-2H-pyranyl-5)-piperidin (Δ^2 57 II) und N-(5,6-Dihydro-2H-pyranyl-3)-piperidin (Δ^3 57 II):

Herstellung wie bei 57 I aus 5,0 g (50 mmol) 16 und 4,7 g (55 mmol) Piperidin; 30 ml abs. Benzol; Reaktionsdauer 16 Stunden. Farblose Flüssigkeit; Sdp. 106 - 108° C. Ausb. 6,0 g (72 %). - IR: 2925, 1645, 1145 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,28 - 2,33 ppm (m, 0,92 x 10H + 0,08 x 8H), 2,43 - 2,87 (m, 0,92 x 4H + 0,08 x 2H), 3,83 (t, 0,92 x 2H, Δ^2-Isomer; darunter Signal der OCH_2-Gruppe des Δ^3-Isomer), 4,13 (m, 0,08 x 2H; Δ^3-Isomer), 4,76 (t, 0,08 x 1H; Δ^3-Isomer), 6,03 (s, 0,92 x 1H; Δ^2-Isomer).

$C_{10}H_{17}NO$ (167,25) Ber. C 71,81 H 10,24 N 8,37
Gef. C 71,74 H 10,20 N 8,45 Molmasse 167 (MS)

N-(3,4-Dihydro-2H-pyranyl-5)-morpholin (Δ^2 57 III) und N-(5,6-Dihydro-2H-pyranyl-3)-morpholin (Δ^3 57 III):

Herstellung wie bei 57 I aus 15,0 g (150 mmol) 16 und 14,37 g (165 mmol) Morpholin; Reaktionsdauer 12 h. Farblose Flüssigkeit; Sdp. 118 - 121° C. Ausb. 24,5 g (97 %). - IR: 2850, 1660, 1455 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,57 - 2,33 (m, 0,91 x 4H + 0,09 x 2H), 2,5 - 2,85 (m, 0,91 x 4H + 0,09 x 4H), 3,52 - 3,92 (m, 0,91 x 6H + 0,09 x 6H), 4,10 (m, 0,09 x 2H, Δ^3-Isomer), 4,76 (t, 0,09 x 1H, Δ^3-Isomer), 6,03 (s, 0,91 x 1H, Δ^2-Isomer).

$C_9H_{15}NO_2$ (169,2) Ber. C 63,88 H 8,93 N 8,28
Gef. C 63 71 H 8,76 N 8,23 Molmasse 169 (MS)

N-(3,4-Dihydro-2H-pyranyl-5)-azepan (Δ^2 57 IV) und
N-(5,6-Dihydro-2H-pyranyl-3)-azepan (Δ^3 57 IV):

Herstellung wie bei 57 I aus 5,0 g (50 mmol) 16 und 4,96 g (55mmol) Azepan; 30 ml abs. Benzol, Reaktionsdauer 20 Stunden. Farblose Flüssigkeit; Sdp. 128 - 131° C. Ausb. 5,8 g (64 %). - IR: 2920, 1640, 1135 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,33 - 2,40 (m, 0,6 x 12H + 0,4 x 10H), 2,72 - 3,25 (m, 0,6 x 4H + 0,4 x 4H), 3,53 - 3,92 (m, 0,6 x 2H + 0,4 x 2H), 4,18 (m, 0,4 x 2H; Δ^3-Isomer), 4,37 (t, 0,4 x 1H; Δ^3-Isomer), 5,95 (s, 0,6 x 1H; Δ^2-Isomer).

$C_{11}H_{19}NO$ (181,28) Ber. C 72,88 H 10,56 N 7,73
Gef. C 72,81 H 10,50 N 7,72 Molmasse 181 (MS)

Zu Abschnitt 6.2.

3,4-Dihydro-2H-pyrano[3,2-b]chinolin (40a) und
3,4-Dihydro-1H-pyrano[3,4-b]chinolin (41a):

1,82 g (15 mmol) o-Aminobenzaldehyd und 3,05 g (18 mmol) 16 in 20 ml abs. Toluol wurden unter Rühren und mit aufgesetztem Wasserabscheider 18 h rückfließend erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde mit 0,5 N Salzsäure (1x) und mit Wasser (2x) geschüttelt, getrocknet (Natriumsulfat) und i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wurde dc gereinigt (Laufmittel = Essigsäureethylester : Methylenchlorid = 5 : 95). Die Zone mit Rf = 0,28 wurde entfernt und mit Essigsäureethylester eluiert. Das Eluat wurde i. Vak. abgedampft. Farblose Kristalle (40a); Smp. 71 - 73° C. Ausb. 0,31 g (11 %, unumkristallisiert). - IR: 2960, 1615, 1600 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2,02 - 2,24 (m, 2H), 3,21 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,28 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 7,24 - 8,08 (m, 5H).

$C_{12}H_{11}NO$ (185,2) Ber. C 77,81 H 5,99 N 7,56
Gef. C 77,67 H 6,01 N 7,68 Molmasse 185 (MS)

41a konnte analog aus der Zone mit Rf = 0,12 gewonnen werden (Ausb. 0,14 g; 5 %).

3,4-Dihydro-[1]benzpyrano[2,3-b]pyrano[2,3-e]pyrid-11(2H)-on (40d):

0,95 g (5 mmol) 2-Amino-4-oxo-4H-chromen-3-carbaldehyd wurden in einer Mischung aus 1,02 g (6 mmol) 16 und 75 ml abs. Toluol suspendiert. Es wurde 36 Stunden bei aufgesetztem Wasserabscheider rückfließend erhitzt und nach dem Erkalten Ungelöstes abgetrennt. Die org. Phase wurde mit verd. Essigsäure (1 x) und mit Wasser (3x) ausgeschüttelt, getrocknet (Natriumsulfat) und i. Vak. eingeengt. Fraktionierte Kristallisation aus Essigsäureethylester lieferte in der zweiten Fraktion 40d. Nach Umkristallisation aus Methanol hellgelbe Kristalle. Smp. 192° C. Ausb. 0,07 g (6 %). - IR: 2940, 1645, 1605 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2,02 - 2,50 (m, 2H), 3,15 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,34 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 7,35 - 7,95 (m, 3H), 8,1 (s, 1H), 8,37 (dd, 1H).

$C_{15}H_{11}NO_3$ (253,26) Ber. C 71,14 H 4,38 N 5,53
Gef. C 71,14 H 4,41 N 5,45 Molmasse 253 (MS)

5,6-Dihydro-2-m-nitrobenzyliden-2H-pyran-3(4H)-on (61m):

Eine Lösung von 3,02 g (20 mmol) m-Nitrobenzaldehyd in 50 ml abs. Toluol wurde mit 3,72 g (22 mmol) 16 versetzt und unter Rühren und mit aufgesetztem Wasserabscheider 48 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach erneuter Zugabe von 16 (3,38 g; 20 mmol) wurde noch 96 Stunden rückfließend erhitzt, dann wurde mit 20 ml 6 N Salzsäure versetzt und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die org. Phase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat) und i. Vak. eingeengt. Umkristallisation aus Methanol und aus Essigester/Cyclohexan lieferte gelbe Kristalle; Smp. 93 - 96° C. Ausb. 0,4 g (9 %). -

IR: 1690, 1600, 1520 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,93 - 2,50 (m, 2H), 2,67 (t, 2H), 4,33 (t, 2H), 6,67 (s, 1H), 7,02 - 8,43 (m, 4H).

$C_{12}H_{11}NO_2$ (233,22) Ber. C 61,80 H 4,75 N 6,01
Gef. C 61,88 H 4,71 N 5,87 Molmasse 233 (MS)

5,6-Dihydro-2-o-nitrobenzyliden-2H-pyran-3(4H)-on (61o):

Eine Mischung bestehend aus 3,02 g (20 mmol) o-Nitrobenzaldehyd, 4,06 g (24 mmol) 16 und 40 ml abs. Benzol wurde unter Rühren und mit aufgesetztem Wasserabscheider 14 Stunden rückfließend erhitzt. Nach Zusatz von 10 ml 6 N Salzsäure wurde 2 Stunden bei RT gerührt, die org. Phase abgetrennt, mit Wasser gewaschen und getrocknet (Natriumsulfat). Das Lösungsmittel wurde i. Vak. abgedampft und der Rückstand zweimal aus Methanol umkristallisiert. Gelbe Kristalle; Smp. 96 - 97,5° C. Ausb. 0,1 g (2 %). - IR: 1685, 1598, 1520 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,91 - 2,43 (m, 2H), 2,66 (t, 2H), 4,18 (t, J = 5 Hz, 2H), 6,87 (s, 1H), 7,10 - 8,05 (m, 4H).

$C_{12}H_{11}NO_4$ (233,22) Ber. C 61,80 H 4,75 N 6,01
Gef. C 61,78 H 4,87 N 5,76 Molmasse 233 (MS)

5,6-Dihydro-2-p-nitrobenzyliden-2H-pyran-3(4H)-on (61p) und N-(3,4-Dihydro-4-p-nitrobenzyliden-2H-pyranyl-5)-morpholin (63):

4,23 g (25 mmol) 16 und 3,02 g (20 mmol) p-Nitrobenzaldehyd wurden in 40 ml abs. Toluol gelöst. Die Mischung wurde unter Rühren und mit aufgesetztem Wasserabscheider 18 h rückfließend erhitzt. Die abgekühlte Reaktionslösung wurde mit 8 ml 6 N Salzsäure versetzt, 1 Stunde gerührt, mit Wasser geschüttelt, getrocknet (Natriumsulfat) und i. Vak. eingeengt. Kristallisation aus Essigester lieferte ein Produktgemisch (aus gelben und roten Kristallen), das mit

Aceton/Methanol (1:1) bis zum Verbleiben eines rein roten Rückstands in Lösung gebracht wurde. Der Feststoff wurde isoliert und aus Essigester umkristallisiert. Rote Kristalle (63); Smp. 172 - 173° C. Ausb. 0,24 g (4 %). - IR: 2940, 1605, 1580 cm^{-1}.

$C_{16}H_{18}N_2O_4$ (302,32) Ber. C 63,57 H 6,00 N 9,27
Gef. C 63,59 H 6,01 N 9,10 Molmasse 302 (MS)

Durch Einengen der Aceton/Methanollösung i. Vak. (s.o.) und Umkristallisation aus Essigester wurde 61p gewonnen. Gelbe Kristalle. Smp. 137 - 138° C. Ausb. 1,27 g (27 %). - IR: 1690, 1500 cm^{-1}.

$C_{12}H_{11}NO_4$ (233,22) Ber. C 61,80 H 4,75 N 6,01
Gef. C 62,05 H 4,77 N 5,78 Molmasse 233 (MS)

5,6-Dihydro-4-p-nitrobenzyliden-2H-pyran-3(4H)-on (62p):

Eine Lösung von 0,1 g (0,33 mmol) 63 in 100 ml Diethylether wurde mit 20 ml 6 N Salzsäure versetzt und 84 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die org. Phase wurde abgetrennt, getrocknet und eingeengt. Farbloser Feststoff. Ausb. 0,05 g (= 65 %). Das Produkt wurde dünnschichtchromatographisch (Essigsäureethylester:Methylenchlorid = 1 : 9) und NMR-spektroskopisch anhand einer authentischen Probe (s.S. 169) identifiziert.

Zu Abschnitt 6.3.1.

2-Benzoyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3(4H)-on (64a):

Eine Mischung aus 3,38 g (20 mmol) 16, 2,23 g (22 mmol) Triethylamin und 20 ml abs. Methylenchlorid wurde zum Sieden erhitzt und unter Rühren mit 2,81 g (20 mmol) Benzoylchlorid (in 10 ml abs. Methylenchlorid) versetzt. Es wurde 15 Stunden rückfließend erhitzt und nach Zusatz

von 10 ml 2,5 N Salzsäure weitere 5 Stunden. Die Methylenchloridphase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat) und i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wurde sc gereinigt (Füllhöhe 10 cm; LM = Methylenchlorid). Die ersten gelb gefärbten Fraktionen wurden gesammelt, das Solvens i. Vak. abgedampft und der Rückstand bei 10^{-4} Torr destilliert (Badtemp. 85 - 95° C). Gelbes Öl. Ausb. 1,2 g (29 %). - IR: 2940, 1600 1285 cm^{-1}.

$C_{12}H_{12}O_3$ (204,23) Ber. C 70,58 H 5,92
Gef. C 70,47 H 5,91 Molmasse 204 (MS)

2-(Tetrahydro-3-oxo-pyranyl-2-carbonyl)-phenylacetat (64b):

Herstellung analog zu 64a bei RT (60 h); 5,08 g (30 mmol) 16, 6,95 g (34,5 mmol) Acetylsalicylsäurechlorid, 3,46 g (30 mmol) Triethylamin, Hydrolyse unter Rückfluß mit 15 ml 6 N Salzsäure; keine SC; Destillation bei 10^{-4} Torr (Badtemperatur 140 - 170° C). Nach Umkristallisation aus Essigsäureethylester/Pentan hellgelbe Kristalle; Smp. 89 - 90,5° C. Ausb. 1,85 g (24 %). - IR: 2980, 1775, 1630 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ=1,70 - 2,18 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,54 (t, 2H), 3,86 (t, J = 5 Hz, 2H), 7,02 - 7,70 (m, 4H), 13,75 (s, 1H, D_2O-Austausch).

$C_{14}H_{14}O_5$ (262,26) Ber. C 64,12 H 5,38
Gef. C 63,88 H 5,40 Molmasse 262 (MS)

5-Hydroxy-2-oxo-pentyl-benzoat (65) und (Tetrahydro-3-oxo-pyranyliden-2)-benzylbenzoat (66a):

Eine Mischung aus 2,03 g (12 mmol) 16, 1,82 g (18 mmol) Triethylamin und 15 ml abs. Chloroform wurde unter Rühren tropfenweise mit 2,42 g (17,25 mmol) Benzoylchlorid (in 10 ml abs. Chloroform) versetzt und anschließend 24 Stunden rückfließend erhitzt. Dann wurde das Solvens i. Vak. abgedampft, der Rückstand mit Diethylether versetzt und der verbliebene Feststoff abfiltriert. Das Filtrat wurde

mit 7,5 ml 6 N Salzsäure versetzt, 5 Stunden gerührt und nach Trocknen über Natriumsulfat i. Vak. eingeengt. Umkristallisation aus Essigsäureethylester/Pentan lieferte 65 in Form farbloser Kristalle. Smp. 83,5° C. Ausb. 0,1 g (4 %). - IR: 3220, 1725, 1685 cm^{-1}. ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 24,7 (t), 30,5 (t), 70,4 (t), 73,7 (t), 127,9 (d), 128,6 (d), 133,4 (d), 178,8 (s), 196,5 (s).

$C_{12}H_{14}O_4$ (222,24) Ber. C 64,85 H 6,35
Gef. C 64,70 H 6,08 Molmasse 222 (MS).

Der aus Diethylether isolierte Feststoff (s.o.) wurde in Chloroform gelöst, die Lösung mit 8 N Salzsäure versetzt und 8 Stunden gerührt. Die org. Phase wurde getrocknet (Natriumsulfat), i. Vak. eingeengt und der Rückstand aus Essigsäureethylester/Pentan umkristallisiert. Hellgelbe Kristalle (66a); Smp. 61° C. Ausb. 0,7 g (15 %). - IR: 1745, 1685, 1645 cm^{-1}.

$C_{19}H_{16}O_4$ (308,3) Ber. C 74,01 H 5,23
Gef. C 74,01 H 5,12 Molmasse 308 (MS)

(Tetrahydro-3-oxo-pyranyliden-2)-o,o'-dinitrobenzylbenzoat (66d):

Analog zu 64a Umsetzung von 4,23 g (25 mmol) 16, 10,21 g (55 mmol) o-Nitrobenzoylchlorid und 5,57 g (55 mmol) Triethylamin in der Siedehitze; 12 Stunden Raumtemperatur; Hydrolyse mit 12,5 ml 2,5 N Salzsäure 24 Stunden (RT); Umkristallisation aus Ethylacetat (ohne vorherige SC und Dest.). Farblose Kristalle; Smp. 126,5 - 127,5° C. Ausb. 5,6 g (56 %). - IR: 1760, 1690, 1630 cm^{-1}. - MS: m/e = 248 ($M^+ - NO_2C_6H_4CO$). - ^1H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,85 - 2,30 (m, 2H), 2,68 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,0 (t, J = 5 Hz, 2H), 7,38 - 8,30 (m, 8H).

$C_{19}H_{14}N_2O_8$ (398,33) Ber. C 57,29 H 3,54 N 7,03
Gef. C 57,25 H 3,58 N 6,97

3,4-Dihydro-2H-[1]benzthiopyrano[3,2-b]pyran-10 (2H)-on (68c):

Eine Mischung bestehend aus 3,38 g (20 mmol) 16, 2,22 g (22 mmol) Triethylamin und 20 ml abs. Methylenchlorid wurde in der Siedehitze tropfenweise mit 3,43 g (10 mmol) 2,2'-Dithiodibenzoylchlorid (in 40 ml abs. Methylenchlorid) versetzt. Die Reaktionslösung wurde 36 Stunden unter Rückfluß, 120 Stunden bei Raumtemperatur und nach Zusatz von 20 ml 1 N Salzsäure weitere 72 Stunden bei RT gerührt. Die org. Phase wurde mit 0,2 N Natronlauge geschüttelt, getrocknet (Natriumsulfat) und i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wurde sc gereinigt (Füllhöhe 16 cm; LM = Essigsäureethylester : Methylenchlorid = 3 : 7; 25 ml-Fraktionen). Die Fraktionen 5 - 7 wurden i. Vak. eingeengt und der Rückstand aus Essigsäureethylester umkristallisiert. Hellgelbe Kristalle; Smp. 172 - 175° C (Z). Ausb. 0,1 g (5 %) - IR: 1615, 1585, 1190 cm^{-1}.

$C_{12}H_{10}O_2S$ (218,27) Ber. C 66,03 H 4,62 S 14,69
Gef. C 65,98 H 4,64 S 14,64 Molmasse 218 (MS)

Zu Abschnitt 6.3.2.

7,8-Dihydro-2-methyl-pyrano[3,2-b]pyran-4(6H)-on (80):

1,69 g (10 mmol) 16 in 3 ml abs. Chloroform wurden in der Siedehitze unter Rühren tropfenweise mit 1,8 g (21,5 mmol) Diketen versetzt (in 2 ml abs. Chloroform). Nach 2 Stunden rückfließenden Erhitzens wurde noch 12 Stunden bei RT gerührt, das Solvens i. Vak. abgedampft und der Rückstand bei 10^{-2} Torr destilliert (Badtemp. 100 - 160° C). Das Destillat wurde in Methylenchlorid gelöst und zweimal mit je 5 ml 2 N Natronlauge ausgeschüttelt. Nach dem Einengen i. Vak. wurde aus Essigsäureethylester/Petrolether umkristallisiert. Farblose Kristalle; Smp. 127 - 128,5 ° C. Ausb. 0,6 g (36 %). -

IR: 1660, 1630, 1600 cm^{-1}.

$C_9H_{10}O_3$ (166,18) Ber. C 65,05 H 6,07
Gef. C 65,00 H 6,09 Molmasse 166 (MS)

5-Benzyl-3,4-dihydro-6-methyl-2H-pyrano[3,2-b]pyrid-8(5H)-on (82):

0,5 g (3 mmol) 80 wurden in 5 ml Benzylamin, das 0,14 g (1 mmol) Benzylaminhydrochlorid enthielt, 15 Stunden rückfließend erhitzt. Das Benzylamin wurde i. Vak. abgedampft und der Rückstand in Chloroform gelöst. Nach Schütteln mit Wasser (2x) wurde eingeengt und der Feststoff dc gereinigt (LM = Essigsäureethylester : Ethanol = 1 : 1). Die unterste Zone (Rf = 0,33) wurde entfernt und mit Ethanol eluiert. Nach Abdampfen i. Vak. wurde aus Essigsäureethylester umkristallisiert. Farblose Kristalle; Smp. 172 - 175° C; Ausb. 0,43 g (56 %). - IR: 1610, 1580, 1565, 1240 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,78 - 2,18 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,63 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,08 (t, J = 5 Hz, 2H), 5,10 (s, 2H), 6,30 (s, 1H), 6,75 - 7,05 (m, 2H), 7,18 - 7,48 (m, 3H).

$C_{16}H_{17}NO_2$ (255,32) Ber. C 75,27 H 6,71 N 5,49
Gef. C 75,12 H 6,77 N 5,32 Molmasse 255 (MS)

5-(4,6,7,8-Tetrahydro-2-methyl-pyrano[3,2-b]pyranyliden-4)-1,3-dimethylbarbitursäure (84):

0,83 g (5 mmol) 80 und 0,86 g (5,5 mmol) 1,3-Dimethylbarbitursäure wurden in 5 ml Eisessig und 10 ml Acetanhydrid 1 Stunde rückfließend erhitzt. Die Reaktionslösung wurde i. Vak. eingeengt und der Rückstand durch Zusatz von Methanol zur Kristallisation gebracht. Umkristallisation aus Essigsäureethylester lieferte gelbviolette Kristalle. Smp. 190 - 193° C (Z). Ausb. 0,8 g (53 %). - IR: 1700, 1650, 1625 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2,00 - 2,60 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,93 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,38 (s, 6H),

4,25 (t, J = 5 Hz, 2H), 8,30 (s, 1H).

$C_{15}H_{16}N_2O_5$ (304,3) Ber. C 59,21 H 5,30 N 9,21
Gef. C 59,15 H 5,33 N 9,08 Molmasse 304 (MS)

5-(5-Benzyl-3,4,5,8-tetrahydro-6-methyl-2H-pyrano-[3,2-b]pyridyliden-8)-1,3-dimethylbarbitursäure (85a):

0,61 g (2 mmol) 84 und 0,26 (2,5 mmol) Benzylamin wurde in 8 ml Ethanol ½ Stunde rückfließend erhitzt. Nach dem Abdampfen des Ethanols wurde aus Essigsäureethylester umkrstallisiert. Gelbe Kristalle; Smp. 299° C. Ausb. 0,56 g (71 %). - IR: 1680, 1615, 1460 cm^{-1}.

$C_{22}H_{23}N_3O_4$ (393,28) Ber. C 67,19 H 5,85 N 10,68
Gef. C 66,87 H 6,07 N 10,51 Molmasse 393 (MS)

5-(3,4,5,8-Tetrahydro-6-methyl-5-phenyl-2H-pyrano[3,2-b]-pyridyliden-8)-1,3-dimethylbarbitursäure (85b):

0,31 g (1 mmol) 84 und 0,94 g (10 mmol) Anilin wurden in 4 ml Ethanol 3 Stunden rückfließend erhitzt. Nach dem Abdampfen des Ethanols wurde in Chloroform gelöst und dreimal mit 0,5 N Salzsäure ausgeschüttelt. Die org. Phase wurde i. Vak. eingeengt und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Gelbe Kristalle; Smp. 350° C (Z). Ausb. 0,28 g (74 %). - IR: 1685, 1625, 1605 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (CF_3CO_2D): δ = 1,97 - 2,38 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,57 - 2,97 (m, 2H), 3,55 (s, 6H), 4,33 (t, 2H), 7,27 - 7,60 (m, 2H), 7,65 - 7,93 (m, 3H), 7,85 (s, 1H).

$C_{21}H_{21}N_3O_4$ (379,42) Ber. C 66,48 H 5,58 N 11,07
Gef. C 66,55 H 5,67 N 11,13 Molmasse 379 (MS)

Ammonium[5-(3,4-dihydro-6-methyl-pyrano[3,2-b]pyridyl-8)-1,3-dimethylbarbiturat] (86):

0,61 g (2 mmol) 84 wurden in 15 ml Ethanol, nach Zusatz von 2 ml 25 proz. Ammoniak, ½ Stunde rückfließend erhitzt. Der beim Abkühlen entstandene Niederschlag wurde isoliert und aus Ethanol umkristallisiert. Hellgelbe Kristalle; Smp. 320 - 323° C (Z). Ausb. 0,17 g (27 %). - IR: 1653, 1600, 1565 cm^{-1}. - MS: m/e = 303 (M^+-NH_3). - ^{1}H-NMR (D_2O): δ = 1,87 - 2,28 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,75 - 3,10 (m, 2H), 3,30 (s, 6H), 4,17 (t,2H), 7,03 (s, 1H).

$C_{15}H_{20}N_4O_4$ (320,35) Ber. C 56,24 H 6,29 N 17,49
Gef. C 56,14 H 6,27 N 17,27

Zu Abschnitt 6.4.

5,6-Dihydro-2 - o-nitrobenzoyl - 2H-pyran-3(4H)-on (64d):

2,0 g (5 mmol) 66d wurden in einem Eisbad unter Rühren mit 1,75 g (20 mmol) Morpholin versetzt. Nach Abklingen der Reaktion wurde mit 5 ml Chloroform verdünnt und 45 min bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde erneut Chloroform (15 ml) zugesetzt und 3 Stunden mit 2N Salzsäure (15 ml) hydrolisiert. Die org. Phase wurde mit Wasser ausgeschüttelt, i. Vak. eingeengt und der Rückstand sc gereinigt (Füllhöhe 15 cm; Laufmittel = Essigsäureethylester : Methylenchlorid = 3 : 7; 15 ml-Fraktionen). Nach dem Einengen der Fraktionen 4 - 7 (gelbe Zone) wurde aus Essigsäureethylester umkristallisiert. Gelbgrüne Kristalle; Smp. 110 - 112,5° C. Ausb. 0,5 g (40 %). - IR: 2970, 1645, 1595, 1530 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,70 - 2,20 (m, 2H), 2,58 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,82 (t, J = 5 Hz, 2H), 7,45 - 8,20 (m, 4H), 12,65 (s, 1H, D_2O-Austausch).

$C_{12}H_{11}NO_5$ (249,22) Ber. C 57,83 H 4,45 N 5,62
Gef. C 57,88 H 4,51 N 5,53 Molmasse 249(MS)

3,4-Dihydro-pyrano[3,2-b][1]benzpyran-10(2H)-on (68b):

Eine Lösung von 1,15 g (4,4 mmol) 64b in 50 ml abs. Methanol wurde mit Chlorwasserstoff gesättigt und 1 Stunde rückfließend erhitzt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. wurde mit Diethylether versetzt und mit Wasser gewaschen. Die Etherphase wurde eingeengt und der Rückstand aus Essigsäureethylester umkristallisiert. Farblose Kristalle; Smp. 105 - 107° C. Ausb. 0,22 g (25 %). - IR: 2970, 1645, 1630, 1615 cm^{-1}.

$C_{12}H_{10}O_3$ (202,21) Ber. C 71,28 H 4,18
Gef. C 71,12 H 5,15 Molmasse 202 (MS)

3,4-Dihydro-2H-pyrano[3,2-b]chinol-10(5H)-on (68d):

In einer Mischung von 1,99 g (8 mmol) 64d und 80 ml abs. Diethylether wurden 4,55 g (24 mmol) Zinn-II-chlorid suspendiert. Die Suspension wurde mit Chlorwasserstoff gesättigt und anschließend 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Abdampfen des Diethylethers (i. Vak.) wurde unter heftigem Rühren und unter Eiskühlung mit 70 ml 40 proz. Ammoniumpolysulfid (eisgekühltem) und anschließend mit 50 ml Tetrahydrofuran versetzt. Der an der Phasengrenzfläche aufgetretene Niederschlag wurde isoliert und zusammen mit dem aus der Tetrahydrofuranphase gewonnenen sc gereinigt (Füllhöhe 13 cm; Laufmittel = Ethanol; 15 ml-Fraktionen). Die Fraktionen 7 - 9 wurden i. Vak. eingeengt und der Rückstand wurde aus Ethanol/Methanol umkristallisiert. Farblose Kristalle; Smp. 275 - 280° C (Z). Ausb. 0,28 g (17 %). - IR: 1630, 1555, 1490 cm^{-1}.

$C_{12}H_{11}NO_2$ (201,22) Ber. C 71,63 H 5,51 N 6,96
Gef. C 71,24 H 5,60 N 6,96 Molmasse 201 (MS)

7,8-Dihydro-2,4-diphenyl-2H-pyrano[3,2-d]pyrimidin (88):

Eine Lösung von 0,82 g (4 mmol) 64a und 0,58 g (4,8 mmol) Benzamidin in 20 ml abs. Toluol wurde 8 Stunden rückfließend erhitzt. Die Reaktionslösung wurde filtriert, das Filtrat i. Vak. eingeengt und der Rückstand erst aus Methanol und dann aus Cyclohexan umkristallisiert. Farblose Kristalle; Smp. 144 - 147° C. Ausb. 0,32 g (28 %). - IR: 2950, 1650, 1405 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,88 - 2,47 (m, 2H), 3,07 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,33 (t, J = 5 Hz, 2H), 7,30 - 7,77 (m, 6H), 8,08 - 8,63 (m, 4H).

$C_{19}H_{16}N_2O$ (288,35) Ber. C 79,14 H 5,59 N 9,72
Gef. C 79,25 H 5,54 N 9,63 Molmasse 288 (MS)

94a:

Eine Suspension von 3,98 g (10 mmol) 66d und 11,38 g (60 mmol) Zinn-II-chlorid (wasserfrei) in 200 ml abs. Diethylether wurde mit Chlorwasserstoff gesättigt und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Diethylether wurde i. Vak. abgedampft, der Rückstand unter Eiskühlung mit 100 ml 40 proz. Ammoniumpolysulfidlösung versetzt und mit Chloroform extrahiert. Die Extrakte wurden eingeengt und der Rückstand wurde durch Verreiben mit Methanol zur Kristallisation gebracht. Umkristallisation aus Essigester lieferte hellgelbe Kristalle. Ausb. 1,8 g (54 %). Smp. 157 - 159,5° C. - IR: 3435, 3310, 3300, 1690, 1650, 1610 cm^{-1}.

$C_{19}H_{16}N_2O_4$ (336,35) Ber. C 67,85 H 4,79 N 8,33
Gef. C 67,41 H 4,84 N 8,15 Molmasse 336 (MS)

94b:

Eine Mischung aus 0,51 g (1,5 mmol) 94a und 2,55 g (25 mmol) Acetanhydrid wurde 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Abdampfen des Acetanhydrids i. Vak.

wurde aus Essigsäureethylester umkristallisiert. Farblose Kristalle; Smp. 169 - 171° C. Ausb. 0,45 g (79 %). - IR: 3320, 1695, 1680, 1660, 1620 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,97 - 2,42 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,67 (t, 2H), 4,33 (t, J = 5 Hz, 2H), 6,80 - 8,02 (m, 6H), 8,37 (dd, J = 8/2 Hz, 1H), 8,80 (dd, J = 8/1,5 Hz, 1H), 10,8 (breit, 1H).

$C_{21}H_{18}N_2O_5$ (378,38) Ber. C 66,66 H 4,79 N 7,40
Gef. C 66,30 H 4,91 N 7,42 Molmasse 378 (MS)

Zu Abschnitt 6.5.

5,6-Dihydro-2-(2,4-dinitrophenyl)-2H-pyran-3(4H)-on (96):

2,30 g (15 mmol) 57 I und 0,56 g (5,5 mmol) Triethylamin in 25 ml abs. Methylenchlorid wurden unter Eiskühlung tropfenweise mit 1,02 g (5 mmol) 2,4-Dinitrochlorbenzol, gelöst in 5 ml abs. Methylenchlorid, versetzt. Nach 12 stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Solvens i. Vak. verjagt und der Rückstand sc gereinigt (Füllhöhe 16 cm; Laufmittel = Essigsäureethylester : Methylenchlorid = 5 : 95; 15 ml-Fraktionen). Einengen (i. Vak.) der Fraktionen 5 und 6 (gelbe Zone) und Umkristallisation aus Diethylether lieferte hellgelbe Kristalle. Smp. 111 - 112,5° C. Ausb. 0,65 g (49 %). - IR: 1715, 1600, 1525 cm^{-1}.

$C_{11}H_{10}N_2O_6$ (266,21) Ber. C 49,63 H 3,79 N 10,52
Gef. C 49,68 H 3,72 N 10,54 Molmasse 266 (MS)

Zu Abschnitt 7.1.

5,6-Dihydro-3-trimethylsilyloxy-2H-pyran(Δ^3 101)- und 3,4-Dihydro-5-trimethylsilyloxy-2H-pyran(Δ^2 101) - Mischungen durch Silylierung des Tetrahydro-3-pyranons (16)

a) nach der Methode von House[78] (zur thermodynamischen Kontrolle)

1. Eine Mischung bestehend aus 15,0 g (150 mmol) 16 19,6 g (180 mmol) Trimethylchlorsilan, 36,4 g (360 mmol) Triethylamin und 60 ml abs. Dimethylformamid wurde 45 Stunden rückfließend erhitzt. Überschüssiges Trimethylchlorsilan wurde abdestilliert und die Dimethylformamidphase wurde zweimal mit Pentan (200 ml; 50 ml) extrahiert. Die vereinigten Pentanextrakte wurden zweimal mit kaltem Wasser gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat) und i. Vak. fraktioniert destilliert. Farblose Flüssigkeit; $Sdp._{2,0}$ = 30,5 - 32° C. Ausb. 20,4 g (79 %). Δ^2 101 : Δ^3 101 = 31 : 69; NMR-spektroskopisch anhand der Signale bei δ = 6,27 ppm (t, J = 1,5 Hz; Olefinprotonen von Δ^2 101) und δ = 4,83 - 5,07 ppm (m; Olefinproton von Δ^3 101) ermittelt.

2.1. Analog zu a) 1. wurden 3,5 g (35 mmol) 16, 5,70 g (52,5 mmol) Trimethylchlorsilan und 7,79 g (77 mmol) Triethylamin in 14 ml abs. Dimethylformamid umgesetzt. Zu dem jeweils angegebenen Zeitpunkt (t) wurde eine 1 ml-Probe entnommen und die Δ^2 101 : Δ^3 101 Isomerenrelation NMR-spektroskopisch bestimmt. Die Temperatur der siedenden Reaktionslösung wurde mit einem Thermometer (eintauchend) ermittelt.

Probe	t [h]	T [°C]	Δ^2 101 : Δ^3 101
1	1,5	112	5 : 95
2	17	116	9 : 91
3	26	119	32 : 68
4	41	120	46 : 54
5	49	123	69 : 31

2.2. Analog zu a) 2.1.; Beginn der Probenentnahme nach 41 Stunden Reaktionsdauer.

Probe	t [h]	T [° C]	Δ^2 101 : Δ^3 101
1	41	112	15 : 85
2	47	115	25 : 75
3	94	120	65 : 35

b) nach der Methode von Simchen[79] (zur thermodynamischen Kontrolle)

Eine Mischung bestehend aus 2,0 g (22 mmol) 16, 2,23 g (22 mmol) Triethylamin und 20 ml abs. Tetrachlorkohlenstoff wurde unter Eiskühlung mit 4,67 g (21 mmol) Trifluormethansulfonsäuretrimethylsilylester versetzt und nach dreistündigem Rühren bei Raumtemperatur wurden 0,4 g (4 mmol) 16 und 0,67 g (3 mmol) Trifluormethansulfonsäuretrimethylsilylester zugegeben. 15 und 19 h danach wurden der Tetrachlorkohlenstoffphase Proben entnommen und analysiert. Δ^2 101 : Δ^3 101 = 30 : 70 (nach 15 und 19 h).

5,6-Dihydro-3-trimethylsilyloxy-2H-pyran (Δ^3 101):

30,0 g (300 mmol) 16, 81,48 g (750 mmol) Trimethylchlorsilan, 83,48 g (825 mmol) Triethylamin und 200 ml abs. Tetrahydrofuran wurden 48 Stunden rückfließend erhitzt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. abgedampft, der Rückstand mit 300 ml Pentan versetzt und filtriert. Das Filtrat wurde i. Vak. fraktioniert destilliert.

Farblose Flüssigkeit; Sdp.$_{10}$ 67° C. Ausb. 40,9 g (79 %). - IR: 2960, 1680, 1245 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,20 (s, 9H), 1,92 - 2,32 (m, 2H), 3,67 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,78 - 3,95 (m, 2H), 4,78 - 5,05 (m, 1H).

$C_8H_{16}O_2Si$ (172,30) Ber. C 55,77 H 9,36 Si 16,30
Gef. C 55,88 H 9,30 Si 16,10 Molmasse 172 (MS)

Bestimmung der Δ^2 102/Δ^3 102-Lithioenolatverteilung nach kinetisch kontrollierter Deprotonierung und nach thermodynamischer Äquilibrierung:

Nr. 1. Eine Lösung von 0,76 g (7,5 mmol) Diisopropylamin in 5 ml abs. THF wurde unter Eiskühlung mit 7,5 mmol Methyllithium (etherische Lösung, 1,6 molar) versetzt, 15 min bei 0° C gerührt (LDA-Lösung) und anschließend auf -78° C abgekühlt. Nach tropfenweiser Zugabe von 0,5 g (5 mmol) 16, (mit 0,5 ml abs. Tetrahydrofuran verdünnt) wurde noch ½ Stunde bei -78° C gerührt und eine Mischung aus 0,72 g (6,67 mmol) Trimethylchlorsilan und 0,17 g (1,67 mmol) Triethylamin (rasch) zugegeben. (Die Trimethylchlorsilan-, Triethylamin-Mischung war vorher durch Zentrifugieren von Triethylaminhydrochlorid befreit worden.) Nach 5 min Reaktionsdauer wurde dem Ansatz eine 2 ml-Probe entnommen, die i. Vak. eingeengt und NMR-spektroskopisch vermessen wurde (Probe I). Nach 60 min Reaktionsdauer (-78° C) wurde der Ansatz i. Vak. weitgehend vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand mit 50 ml Pentan versetzt. Dann wurde mit Wasser geschüttelt, getrocknet, i. Vak. eingeengt und die Produktverteilung (Probe II) bestimmt (NMR-spektroskopisch).

Nr. 2. Analog zu Nr. 1. wurden 5,5 mmol LDA (0,56 g ≙ 5,5 mmol Diisopropylamin in 5 ml abs. THF; 5,5 mmol Methyllithium) mit 0,5 g (5 mmol) 16 umgesetzt; 30 min Reaktionsdauer bei -78° C. Nach

Zugabe des Silylierungsreagens (0,90 g ≙ 8,33 mmol Trimethylchlorsilan, 0,23 g ≙ 2,33 mmol Triethylamin) Aufarbeitung wie bei Nr. 1.

Nr. 3. Umsetzung analog zu Nr. 1. von 5,0 mmol Lithiumdiisopropylamid (0,5 g ≙ 5 mmol Diisopropylamin in 5 ml abs. THF, 5 mmol Methyllithium) mit 0,5 g (5 mmol) 16; es wurde 2 Stunden bei RT gerührt. Nach Zugabe des Silylierungsreagens bei -78° C (0,90 g ≙ 8,33 mmol Trimethylchlorsilan, 0,23 g ≙ 2,33 mmol Triethylamin) wurde wie bei Nr. 1. vorgegangen.

Nr. 4. Umsetzung analog zu Nr. 1 von 5,0 mmol LDA (0,5 g ≙ 5 mmol Diisopropylamin in 5 ml abs. THF; 5 mmol Methyllithium) mit 0,55 g (5,5 mmol) 16; es wurde 2 Stunden bei - 78° C gerührt (Reaktionsbedingungen). Nach Zugabe des Silylierungsreagens bei -78° C (0,90 g ≙ 8,33 mmol Trimethylchlorsilan, 0,23 g ≙ 2,33 mmol Triethylamin) Aufarbeitung wie bei Nr. 1.

Nr. 5. Analog zu Nr. 4; Reaktionsbed.: 5 Stunden bei -78° C.

Nr. 6. Analog zu Nr. 4; Reaktionsbed.: 2 Stunden bei -78° C, eine 3/4 Stunde bei -45° C.

Nr. 7. Analog zu Nr. 4; Reaktionsbed.: 1 Stunde bei -20° C.

Die Ergebnisse der Versuche Nr. 1. - 7. (Δ^2 101 : Δ^3 101, Isomerenrelationen der Silylenolether) sind in Tab. 4. (siehe Seite 74) zusammengefaßt.

Zu Abschnitt 7.2.

5,6-Dihydro-4-(4-nitrobenzyliden)-2H-pyran-3(4H)-on (62p):

1,51 g (6 mmol) 103p und 0,1 g p-Toluolsulfonsäure wurden in 150 ml abs. Benzol 1 Stunde rückfließend erhitzt. Das Benzol wurde i. Vak. abgedampft und der Rückstand aus Essigsäureethylester umkristallisiert. Hellgelbe

Kristalle; Ausb. 0,96 g (69 %). Smp. 155 - 156° C. - IR: 1690, 1600, 1590 cm^{-1}.

$C_{12}H_{11}NO_4$ (233,22) Ber. C 61,80 H 4,75 N 6,01
Gef. C 61,77 H 4,74 N 5,98 Molmasse 233 (MS)

5,6-Dihydro-4-(2-nitrobenzyliden)-2H-pyran-3(4H)-on (62o):

Darstellung analog zu 103p aus 3,77 g (15 mmol) 103o; Umkristallisation aus Essigsäureethylester. Hellgelbe Kristalle; Smp. 125 - 127° C. Ausb. 1,38 g (39 %). - IR: 1685, 1595, 1510 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2,73 (td, J = 5,5/2 Hz, 2H), 3,88 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,30 (s, 2H), 7,25 - 7,73 (m, 3H), 7,78 - 7,97 (m, 1H), 8,15 (dd, J = 7/2 Hz, 1H).

$C_{12}H_{11}NO_4$ (233,22) Ber. C 61,80 H 4,75 N 6,01
Gef. C 61,76 H 4,81 N 5,88 Molmasse 233 (MS)

5,6-Dihydro-4-benzyliden-2H-pyran-3(4H)-on (62a):

1,03 g (5 mmol) 103a wurden bei Raumtemperatur in 50 ml 85 proz. Phosphorsäure suspendiert. Nach 3 Stunden wurde vorsichtig mit Wasser versetzt und anschließend mehrmals mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat) und i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wurde dc gereinigt (Laufmittel = Essigsäureethylester : Methylenchlorid = 1 : 9). Die Zone mit Rf = 0,74 wurde entfernt, mit Methanol eluiert und das Eluat i. Vak. eingeengt. Farblose Kristalle; Smp. 84,5 - 86° C. Ausb. 0,40 g (43 %) unumkristallisiert. - IR: 1675, 1590 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 3,03 (td, J = 5,5/2 Hz, 2H), 3,90 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,27 (s, 2H), 7,43 (s, 5H), 7,70 (t, J = 2 Hz, 1H).

$C_{12}H_{12}O_2$ (188,23) Ber. C 76,57 H 6,43
Gef. C 76,57 H 6,48 Molmasse 188 (MS)

5,6-Dihydro-4-(1-hydroxy-4'-nitro-benzyl)-2H-pyran-3(4H)-on (103p):

3,02 g (22 mmol) p-Nitrobenzaldehyd und 4,17 g (22 mmol) Titan-IV-chlorid in 75 ml abs. Methylenchlorid wurden bei -78° C unter Rühren tropfenweise mit einer Mischung aus 3,45 g (20 mmol) Δ^3 101 und 30 ml abs. Methylenchlorid versetzt. Dann wurde noch 1 Stunde bei -78° C und eine weitere Stunde bei 0° C gerührt. Nach Hydrolyse mit 100 ml eisgekühltem Wasser wurde die org. Phase abgetrennt, getrocknet und i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wurde aus Methanol (Ausb. 2,61; 52 %) und für die analytischen Daten zusätzlich aus Benzol umkristallisiert. Farblose Kristalle; Smp. 145 - 146,5° C. - IR: 3430, 1715, 1510 cm^{-1}. - MS: m/e = 233 ($M^+ - H_2O$).

$C_{12}H_{13}NO_5$ (251,24) Ber. C 57,37 H 5,22 N 5,58
Gef. C 57,27 H 5,11 N 5,51

5,6-Dihydro-4-(1-hydroxy-2'-nitro-benzyl)-2H-pyran-3(4H)-on (103o):

Darstellung wie bei 103p beschrieben durch Umsetzung von 6,9 g (40 mmol) Δ^3 101, 6,04 g (44 mmol) o-Nitrobenzaldehyd und 8,34 g (44 mmol) Titan-IV-chlorid. Umkristallisation aus Methanol (Ausb. 9,18 g; 91 %) und für die analytischen Daten zusätzlich aus Benzol. Farblose Kristalle; Smp. 108 - 112° C. - IR: 1715, 1530 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,58 - 2,28 (m, 2H), 2,77 - 3,32 (m, 2H), 3,5 (s, D_2O-Austausch), 3,70 - 4,18 (m, 2H), 4,05 (s, 2H), 5,55 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,22 - 7,98 (m, 4H).

$C_{12}H_{13}NO_5$ (251,24) Ber. C 57,37 H 5,22 N 5,58
Gef. C 56,72 H 5,64 N 5,13 Molmasse 251 (MS)

5,6-Dihydro-4-(1-hydroxybenzyl)-2H-pyran-3(4H)-on (103a):

Darstellung wie bei 103p beschrieben durch Umsetzung von 6,9 g (40 mmol) Δ^3 101, 4,66 g (44 mmol) Benzaldehyd und 8,34 g (44 mmol) Titan-IV-chlorid. Umkristallisation aus Methanol. Den spektroskopischen Daten zufolge liegt die Verbindung dann als Methanolhalbacetal vor; die nachfolgenden Angaben beziehen sich auf diese Struktur. Farblose Kristalle; Smp. 96 - 98° C. Ausb. 3,81 g (40 %). - IR: 3410, 3330, 1450 cm^{-1}. - MS: m/e = 220 (M^+-H_2O). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ=1,10 - 2,30 (m, 3H), 2,93 - 3,35 (m, 3H, 1H-D_2O-Austausch), 3,0 (d, J = 13 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,62 - 4,07 (m, 2H), 4,00 (d, J = 13 Hz, 1H), 5,02 (d, J = 9 Hz, 1H), 5,83 (s, 1H, D_2O-Austausch), 7,38 (s, 5H).

$C_{13}H_{18}O_4$ (238,28) Ber. C 65,53 H 7,61
Gef. C 65,87 H 7,48

5,6-Dihydro-4-(3,4,5-trimethoxybenzyliden)-2H-pyran-3(4H)-on (104):

Darstellung wie bei 103p beschrieben durch Umsetzung von 1,03 g (6 mmol) Δ^3 101, 1,29 g (6,6 mmol) 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd und 1,25 g (6,6 mmol) Titan-IV-chlorid. Nach dem Zutropfen wurde 1 Stunde bei -78° C und 1 Stunde bei RT gerührt und anschließend hydrolisiert. Umkristallisation aus Essigsäureethylester. Hellgelbe Kristalle; Smp. 134 - 136° C. Ausb. 0,3 g (18 %). - IR: 1680, 1600 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ=3,02 (td, J = 5,5/2 Hz, 2H), 3,70 - 4,02 ppm (2H; wegen Überlagerung Spinmultiplizität nicht zu erkennen), 3,83 (s, 9H), 4,23 (s, 2H), 6,67 (s, 2H), 7,57 (t, J = 2 Hz, 1H).

$C_{15}H_{18}O_5$ (278,30) Ber. C 64,74 H 6,52
Gef. C 64,75 H 6,49 Molmasse 278 (MS)

5,6-Dihydro-4-(3-hydroxytetrahydropyranyl-3)-2H-pyran-3-(4H)-on (105):

2,2 g (22 mmol) 16 und 4,17 g (22 mmol) Titan-IV-chlorid in 100 ml abs. Methylenchlorid wurde bei 0° C tropfenweise mit einer Mischung von 3,45 g (20 mmol) Δ^3 101 und 50 ml abs. Methylenchlorid versetzt. Nach zweistündigem Rühren bei 0° C wurde mit 150 ml Eiswasser versetzt und mit $NaHCO_3$ neutralisiert. Die wäßrige Phase wurde mit Methylenchlorid extrahiert und die vereinigten org. Extrakte wurden nach Trocknen (Natriumsulfat) i. Vak. eingeengt. Anschließend wurde aus Methylenchlorid/Essigester kristallisiert. Farblose Kristalle; Smp. 68 - 72° C. Ausb. 0,2 g (5 %). - IR: 3390, 1715 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ=1,20 - 2,37 (m, 6H), 2,87 (dd, J = 11/7 Hz, 1H), 3,20 - 4,07 (m, 7H, 1H-D_2O-Austausch), 3,97 (s, 2H).

$C_{10}H_{16}O_4$ (200,23) Ber. C 59,98 H 8,05
Gef. C 59,77 H 7,79 Molmasse 200 (MS)

Zu Abschnitt 7.3.1.

3,4-Dihydro-1H-pyrano[3,4-b]chinolin (41a)[8]:

0,50 g (2 mmol) 103o in 40 ml Ethanol wurden in der Siedehitze tropfenweise mit einer Lösung von 1,40 g (8 mmol) Natriumdithionit in 8 ml Wasser versetzt. Nach 1 Stunde Rückfluß wurde Unlösliches abgetrennt, die Reaktionslösung i. Vak. eingeengt und der Rückstand mit 50 ml Methylenchlorid aufgeschlämmt. Es wurde filtriert und das Methylenchlorid i. Vak. abgedampft. Farblose Kristalle; Ausb. 0,25 g (67 %) unumkristallisiert.

Zu Abschnitt 7.3.2.

1-[3,4,6,8,9,10,10a-Heptahydro-10-(4-nitrophenyl)-2H-dipyrano[3,2-b:4',3'-e]pyranyl-4a]-piperidin (108p) und 1-[3,4,5,5a,6,7,9-Heptahydro-5(4-nitrophenyl)-1H-dipyrano[3,4-b:4',3'-e]pyranyl-9a]-piperidin (109p):

Eine Lösung von 0,46 g (2mmol) 62p und 0,69 g (4 mmol) 57 II in 2 ml abs. Benzol wurde 24 Stunden bei 50 - 60° C Badtemperatur gerührt. Das Benzol wurde i. Vak. abgedampft und der Rückstand aus abs. Methanol umkristallisiert. Blaßgelbe Kristalle (108p); Smp. 145 - 149° C. Ausb. 0,51 g (64 %). - IR: 2930, 1715, 1510 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,52 - 1,33 (m, 6H), 1,33 - 2,70 (m, 10H), 3,07 - 3,60 (m, 2H), 3,68 - 4,20 (m, 6H), 7,45 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,10 (d, J = 9 Hz, 2H).

$C_{22}H_{28}N_2O_5$ (400,47) Ber. C 65,98 H 7,05 N 7,00
Gef. C 65,94 H 7,10 N 6,96 Molmasse 400 (MS)

Die beim Umkristallisieren von 108p angefallene Mutterlauge wurde im Eisfach aufbewahrt. 109p schied sich als hellbrauner, durchscheinender Einkristall ab. Smp. 139,5 - 140° C. Ausb. 0,10 g (13 %). - IR: 2940, 1710, 1510 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,87 - 1,38 (m, 6H), 1,52 - 2,83 (m, 9H), 3,0 - 3,23 (m, 1H), 3,32 - 3,97 (m, 6H), 3,97 - 4,20 (m, 2H), 7,37 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,12 (d, J = 9 Hz, 2H). - ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 24,7, 25,6, 26,7 (t), 29,8 (t), 38,6 (d), 45,8 (d), 45,9 (t), 64,5, 65,1, 65,7, 65,8, 87,5 (s), 99,2 (s), 123,3 (d), 130,1 (d), 144,3 (s), 146,4 (s), 150,9 (s).

$C_{22}H_{28}N_2O_5$ (400,47) Ber. C 65,98 H 7,05 N 7,00
Gef. C 66,24 H 7,11 N 6,97 Molmasse 400 (MS)

1-(3,4,6,8,9,10,10a-Heptahydro-10-phenyl-2H-dipyrano-[3,2-b:4',3'-e]pyranyl-4a)-piperidin (108a):

Eine Mischung aus 0,30 g (1,58 mmol) 62a, 0,40 g (2,37 mmol) 57 II und 3,5 ml abs. Methanol wurde 16 Stunden bei 45° C (Badtemp.) gerührt. Dann wurde mit Methanol verdünnt und nach Zusatz von Aktivkohle filtriert. Aus der Lösung schieden sich bei Raumtemperatur farblose Kristalle ab. Smp. 107 - 111° C. Ausb. 0,18 g (32 %). - IR: 1705, 1490 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,77 - 2,78 (m, 16H), 3,13 - 3,52 (m, 2H), 3,52 - 4,23 (m, 6H), 7,07 - 7,50 (m, 5H). - ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 23,1 (t), 24,3, 25,0, 26,7 (t), 46,3 (t), 47,1 (d), 64,6 (t), 65,2 (t), 67,5 (t), 77,4 (d), 87,0 (s), 100,6 (s), 125,7 (d), 127,8 (d), 129,9 (d), 140,3 (s), 142,4 (s).

Von 109a war nur ein Teil der Signale nachzuweisen (zu geringe Intensität).

$C_{22}H_{29}O_3$ (355,48) Ber. C 74,33 H 8,22 N 3,94
Gef. C 74,37 H 8,20 N 4,02 Molmasse 355 (MS)

1-[1,3,4,5,5a,6,7,8,9-Nonahydro-5-(4-nitrophenyl)-pyrano-[3,4-b][1]benzpyranyl-9a]-piperidin (111p):

Eine Lösung von 0,28 g (1,22 mmol) 62p und 0,41 g (2,44 mmol) 1-Piperidino-cyclohexen in 2 ml abs. Benzol wurde 22 Stunden bei 50° C (Badtemperatur) gerührt. Nach dem Abdampfen des Solvens i. Vak. wurde der Rückstand durch Zusatz von Methanol zur Kristallisation gebracht. Umkristallisation aus Methanol lieferte farblose Kristalle. Smp. 131 - 133° C. Ausb. 0,27 g (55 %). - IR: 2920, 1695, 1510 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,10 - 2,90 (m, 21H), 3,17 - 3,52 (m, 1H), 3,60 - 3,95 (m, 2H), 3,95 - 4,16 (m, 2H), 7,49 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,27 (d, J = 9 Hz, 2H).

$C_{23}H_{30}N_2O_4$ (398,51) Ber. C 69,32 H 7,59 N 7,03
Gef. C 69,06 H 7,56 N 7,30 Molmasse 398 (MS)

1-[1,3,4,5,5a,6,7,8,9-Nonahydro-5-(2-nitrophenyl)-pyrano[3,4-b][1]benzpyranyl-9a]-piperidin (111o):

Darstellung analog 111p aus 0,46 g (2,0 mmol) 62o und 0,66 g (4,0 mmol) 1-Piperidino-cyclohexen in 2 ml abs. Benzol bei 80° C (Badtemperatur). Reaktionsdauer 12 Stunden; Umkristallisation aus abs. Methanol. Blaßgelbe Kristalle; Smp. 150 - 151,5° C (Z). Ausb. 0,39 g (49 %). - IR: 2930, 1700, 1518 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,88 - 2,97 (m, 21H), 3,43 - 3,95 (m, 3H), 3,95 - 4,23 (m, 2H), 7,12 - 7,93 (m, 4H).

$C_{23}H_{30}N_2O_4$ (398,51) Ber. C 69,32 H 7,59 N 7,03
Gef. C 68,23 H 7,65 N 6,64 Molmasse 398 (MS)

Zu Abschnitt 7.4.1.

(5,6-Dihydro-2H-pyranyl-3)-benzoat (112):

Eine Mischung aus 0,35 g (2,5 mmol) Benzoylchlorid und 12 ml abs. Methylenchlorid wurde bei -78° C unter Rühren tropfenweise erst mit 0,76 g (2,25 mmol) Antimon-V-chlorid (in 5ml abs. Methylenchlorid) und dann mit 0,43 g (2,5 mmol) Δ^3 101 (in 5 ml abs. Methylenchlorid) versetzt. Nach 1 Stunde Reaktionsdauer wurde bei -78° C mit 5 ml Wasser versetzt und nach dem Erwärmen (auf RT) 5 Stunden rückfließend erhitzt. Die org. Phase wurde abgetrennt,i. Vak. eingeengt und der Rückstand bei 10^{-2} Torr und 120 - 150° C (Badtemperatur) destilliert. Das Destillat wurde dc gereinigt (Laufmittel = Essigsäureethylester : Methylenchlorid = 1 : 9).
Die Zone bei Rf = 0,70 (eine weitere Zone war bei Rf = 0,82) wurde entfernt und mit Methylenchlorid eluiert. Nach dem Abdampfen des Methylenchlorids i. Vak. verblieb eine farblose Flüssigkeit (Ausb. 0,10 g; 20 %), die für die C,H-Analyse bei 10^{-2} Torr umkondensiert wurde. -

IR: 2860, 1740, 1700 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2,12 - 2,53 (m, 2H), 3,83 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,10 - 4,33 (m, 2H), 5,57 - 5,82 (m, 1H), 7,23 - 7,73 (m, 3H), 7,93 - 8,23 (m, 2H).

$C_{12}H_{12}O_3$ (204,23) Ber. C 70,58 H 5,92
Gef. C 69,91 H 6,10 Molmasse 204 (MS)

Zu Abschnitt 7.4.2.

4-Benzoyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3(4H)-on (115a) und 1-(Tetrahydro-3-oxo-pyranyl-4)-7-phenyl-3-oxa-1,7-heptandion (116a):

1. Eine Mischung aus 1,72 g (10 mmol) Δ^3 101 und 30 ml abs. Tetrahydrofuran wurde mit 10 mmol Methyllithiumlösung (1,6 molar; etherisch) versetzt und 1½ Stunden bei Raumtemperatur gehalten. Die Lösung wurde i. Vak. (10^{-2} Torr) bei 0° C auf 1/3 bis 1/2 eingeengt, auf -78° C abgekühlt und mit 15 ml abs. Toluol verdünnt (= Lithiumenolat-Lösung Δ^3 102).

2. Zu der nach 1. dargestellten Enolatlösung ließ man unter Rühren 0,70 g (5 mmol) Benzoylchlorid, verdünnt mit 1 ml abs. Tetrahydrofuran, tropfen und hielt noch ½ Stunde bei dieser Temperatur. Nach Erwärmen auf -10° C wurde in eine eisgekühlte Mischung aus 100 ml Pentan und 10 ml kochsalzgesättigter 2 N Salzsäure gegossen. Die org. Phase wurde abgetrennt, mit $NaHCO_3$-Lösung und Wasser geschüttelt und getrocknet (Natriumsulfat).

3. Aus der Pentanphase schied sich (bei Raumtemperatur) 116a in Form farbloser Kristalle ab. Smp. 96 - 96,5° C. Ausb. 0,07 g (5 %) unumkristallisiert. - IR: 1680, 1635, 1590 cm^{-1}.

$C_{17}H_{20}O_5$ (304,34) Ber. C 67,10 H 6,62
Gef. C 66,70 H 6,58 Molmasse 304 (MS)

Zur Gewinnung von 115a wurde das Solvens der oben gewonnenen Mutterlauge (Pentanphase) i. Vak. verjagt und der Rückstand bei $10^{-3,5}$ Torr und 100 - 110° C (Badtemperatur) destilliert. Farblose Kristalle; Smp. 58 - 60,5° C. Ausb. 0,60 g (59 %) unumkristallisiert. - IR: 1615, 1595, 1575 cm^{-1}.

$C_{12}H_{12}O_3$ (204,23) Ber. C 70,58 H 5,92
Gef. C 70,35 H 6,00 Molmasse 204 (MS)

2-(Tetrahydro-3-oxo-pyranyl-4-carbonyl)-phenylacetat (115b):

Nach der unter 115a 2. angegebenen Methode aus 15 mmol Lithiumenolat Δ^3 102 (siehe 115a 1.) und 1,49 g (7,5 mmol) Acetylsalicylsäurechlorid. Die org. Phase wurde eingeengt und das Produkt bei 10^{-3} Torr und 125 - 135° C (Badtemperatur) destilliert. Das Destillat (Ausb. 1,3 g; 66 %) wurde aus Methanol umkristallisiert. Farblose Kristalle; Smp. 55 - 56° C. Ausb. 0,7 g (36 %). - IR: 1760, 1605 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2,27 (s, 3H), 2,37 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,75 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,25 (s, 2H), 7,03 - 7,57 (m, 4H), 15,60 (s, 1H, D_2O-Austausch).

$C_{14}H_{14}O_5$ (262,26) Ber. C 64,12 H 5,38
Gef. C 64,13 H 5,30 Molmasse 262 (MS)

2'-(Tetrahydro-3-oxo-pyranyl-4-carbonyl)-S-phenylthioacetat (115c) und 3,4,4a-Trihydro-10a-hydroxy[1]benzthiopyrano[2,3-c]pyran-5(1H)-on (118):

Nach der unter 115a 2. angegebenen Methode aus 25 mmol Lithiumenolat Δ^3 102 (siehe 115a 1.) und 2,68 g (12,5 mmol) Acetylthiosalicylsäurechlorid (Hydrolyse nach 1,5 h bei -78° C). Die org. Phase wurde eingeengt und der Rückstand sc getrennt (Füllhöhe 14 cm; Laufmittel = Ethylacetat : Methylenchlorid = 1 : 9; 20 ml-Fraktionen). Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels (i. Vak.) ergaben

die Fraktionen 5- 7 ein Produktgemisch (1,43 g) bestehend aus 115c und 118 das unmittelbar zur Pyranothiochromondarstellung (119c) eingesetzt wurde.
Die Fraktionen 12 - 21 wurden i. Vak. eingeengt und lieferten 118 in Form farbloser Kristalle. Smp. 137,5° C. Ausb. 0,3 g (10 %) unumkristallisiert. - IR: 3360, 1675, 1585 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,58 - 2,27 (m, 2H), 2,98 - 3,72 (m, 3H, D_2O-Austausch, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,98 - 4,40 (m, 1H), 7,02 - 7,57 (m, 3H), 7,97 - 8,22 (m, 1H).

$C_{12}H_{12}SO_3$ (236,29) Ber. C 61,00 H 5,12 S 13,57
Gef. C 61,33 H 5,14 S 13,45 Molmasse 236 (MS)

5,6-Dihydro-4-(2-nitrobenzoyl)-2H-pyran-3(4H)-on (115d):

Nach der unter 115a 2. angegebenen Methode aus 15 mmol Lithiumenolat Δ^3 102 (siehe 115a 1.) und 1,39 g (7,5 mmol) o-Nitrobenzoylchlorid. Die org. Phase wurde eingeengt und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Farblose Kristalle; Smp. 121 - 123° C. Ausb. 1,3 g (70 %). - IR: 2970, 1620, 1520 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2,10 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,72 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,23 (s, 2H), 7,17 - 7,77 (m, 3H), 8,12 (dd, J = 7/2 Hz, 1H), 14,57 (1H, D_2O-Austausch).

$C_{12}H_{11}NO_5$ (249,22) Ber. C 57,83 H 4,45 N 5,62
Gef. C 57,82 H 4,44 N 5,78 Molmasse 249 (MS)

3,4-Dihydro-10-phenyl-1H-pyrano[3,4-b]chinol-5(10H)-on (119e) und 1-(Tetrahydro-3-oxo-pyranyl-4)-7-(2-phenylaminophenyl)-3-oxa-1,7-heptandion (116e):

Nach der unter 115a 2. angegebenen Methode wurden 15mmol Lithiumenolat Δ^3 102 (siehe 115a 1.) mit 1,74 g (7,5 mmol) N-Phenylanthranilsäurechlorid umgesetzt. Ein bei der Hydrolyse (Hydrolysegemisch + 100 ml Diethylether) in der Pentan/Ether/Salzsäure-Mischung aufgetretener Niederschlag wurde isoliert. Die org. Phase wurde nach Aus-

schütteln mit Wasser und nach Trocknen über Natriumsulfat i. Vak. eingeengt und der Rückstand aus Ethylacetat kristallisiert. Das so gewonnene kristalline Produkt und der aus dem Hydrolysegemisch isolierte Feststoff wurden zusammen aus Methanol umkristallisiert und lieferten 119e in Form gelbgrüner Kristalle. Smp. 254 - 257° C. Ausb. 0,45 g (22 %).- IR: 2970, 1618, 1590 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2,82 (t, J = 5,5 Hz, 2H; Homoallylkopplung nur andeutungsweise zu erkennen), 3,93 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,15 (s, 2H; Homoallylkopplung nur andeutungsweise zu erkennen), 6,55 - 6,83 (m, 1H), 7,15 - 7,78 (m, 7H), 8,38 - 8,63 (m, 1H).

$C_{18}H_{15}NO_2$ (277,32) Ber. C 77,96 H 5,45 N 5,05
Gef. C 78,03 H 5,47 N 4,85 Molmasse 277 (MS)

Die Ethylacetat-Mutterlauge (s.o.) wurde i. Vak. eingeengt und der Rückstand sc gereinigt (Füllhöhe 14 cm; Laufmittel = Ethylacetat : Methylenchlorid = 3 : 7; 15 ml-Fraktionen). Nach Einengen der Fraktionen 5-7 (i. Vak.) und Umkristallisation aus Cyclohexan ließ sich 116e isolieren. Gelbe Kristalle; Smp. 73 - 76° C. Ausb. 0,35 g (12 %). - IR: 2920, 1665, 1610 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,8 - 2,25 (m, 2H), 2,38 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,15 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,63 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,77 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,13 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 6,50 - 7,33 (m, 8H), 7,83 (d, J = 8 Hz, 1H), 10,50 (breit, 1H; D_2O-Austausch), 14,92 (s, 1H; D_2O-Austausch).

$C_{23}H_{25}NO_5$ (395,45) Ber. C 69,86 H 6,37 N 3,54
Gef. C 69,72 H 6,31 N 3,39 Molmasse 395 (MS)

2-(Tetrahydro-3-oxo-pyranyl-4-carbonyl)-benzylbenzoat (115f) und 2-[7-(Tetrahydro-3-oxo-pyranyl-4)-7-oxo-5-oxa-heptanoyl]-benzylbenzoat (116f):

Nach der unter 115a 2. angegebenen Methode aus 25 mmol Lithiumenolat Δ^3 102 (siehe 115a 1.) und 3,43 g (12,5 mmol) 2-Benzoyloxymethylphenylbenzoat. Die org. Phase wurde eingeengt und der Rückstand aus einer Diethylether/Methanol-Mischung fraktioniert kristallisiert. Die erste Kristallfraktion enthielt 116f, das nach Umkristallisation aus Methanol in Form blaßbrauner Kristalle vorlag. Smp. 79 - 81° C. Ausb. 0,5 g (9 %). - IR: 1720, 1675, 1645 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,87 - 2,23 (m, 2H), 2,37 (t, 2H), 3,10 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,58 (t, 2H), 3,75 (t, 2H), 4,10 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 7,17 - 8,20 (m, 9H), 14,87 (s, 1H, D_2O-Austausch).

$C_{25}H_{26}O_7$ (438,48) Ber. C 68,48 H 5,98
Gef. C 68,04 H 5,95 Molmasse 438 (MS)

Die nachfolgenden Kristallfraktionen enthielten 115e, das aus Mehtanol umkristallisiert wurde. Blaßgelbe Kristalle; Smp. 66 - 70° C.- IR: 1715, 1595 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2,23 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,52 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,12 (s, 2H), 5,42 (s, 2H), 7,10 - 7,57 (m, 7H), 7,73 - 8,03 (m, 2H).

$C_{20}H_{18}O_5$ (338,36) Ber. C 71,00 H 5,36
Gef. C 70,61 H 5,42 Molmasse 338 (MS)

4-Cinnamoyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3(4H)-on (121):

Wie bei 115a 2. angegeben aus 20 mmol Lithiumenolat Δ^3 102 (siehe 115a 1.) und 1,67 g (10 mmol) Zimtsäurechlorid.
Ein bei der Hydrolyse in der Pentan/Salzsäure-Mischung aufgetretener Feststoff wurde isoliert. Die Pentanphase wurde nach Schütteln mit Wasser und nach Trocknen mit Natriumsulfat i. Vak. eingeengt. Durch Verreiben mit

Ethylacetat wurde der Rückstand zur Kristallisation gebracht. Die so gewonnenen Kristalle wurden zusammen mit dem aus dem Hydrolysegemisch gewonnenen Feststoff aus Ethylacetat umkristallisiert. Gelbe Kristallplättchen; Smp. 106° C. Ausb. 1,5 g (65 %). - IR: 1635, 1575 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2,67 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,87 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,18 (s, 2H), 6,78 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 7,22 - 7,62 (m, 5H), 7,72 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 16,00 (s, 1H; D_2O-Austausch).

$C_{14}H_{14}O_3$ (230,26) Ber. C 73,03 H 6,13
Gef. C 72,84 H 6,06 Molmasse 230 (MS)

Zu Abschnitt 7.5.

5,6-Dihydro-2,4-diphenyl-8H-pyrano[3,4-d]pyrimidin (122):

0,82 g (4 mmol) 115a und 0,58 g (4,8 mmol) Benzamidin wurden in 20 ml abs. Toluol 2 Stunden rückfließend erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde filtriert, das Filtrat mehrfach mit Wasser ausgeschüttelt, getrocknet (Natriumsulfat) und i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wurde aus Methanol umkristallisiert. Farblose Kristalle; Smp. 119 - 120° C. Ausb. 0,72 g (62 %). - IR: 2960, 1545, 1400 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2,86 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,88 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,84 (s, 2H), 7,27 - 7,90 (m, 8H), 8,30 - 8,70 (m, 2H).

$C_{19}H_{16}N_2O$ (288,35) Ber. C 79,14 H 5,59 N 9,72
Gef. C 78,86 H 5,60 N 9,91 Molmasse 288 (MS)

6-(5,6-Dihydro-2-phenyl-8H-pyrano[3,4-d]pyrimidyl-4)-5-oxa-hexanophenon (123):

0,11 g (0,36 mmol) 123 und 0,065 g (0,54 mmol) Benzamidin wurden in 5 ml abs. Toluol 4 Stunden rückfließend erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde mit Diethylether verdünnt,

mit Wasser geschüttelt und nach dem Trocknen (Natriumsulfat) i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wurde dc gereinigt (LM = Ethylacetat : Methylenchlorid = 1 : 9). Die Zone mit Rf = 0,44 wurde von der Platte entfernt und mit Chloroform eluiert. Das Solvens wurde i. Vak. verjagt und der ölige Rückstand mit wenig Cyclohexan versetzt. Nach mehreren Wochen (bei RT) schied sich ein farbloser Kristall ab. Smp. 70 - 72,5° C. Ausb. 0,04 g (29 %). - IR: 1680, 1555, 1400 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,80 - 2,30 (m, 2H), 2,88 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,93 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 7,10 - 7,60 (m, 6H), 7,75 - 8,02 (m, 2H), 8,22 - 8,47 (m, 2H).

$C_{24}H_{24}N_2O_3$ (388,47) Ber. C 74,21 H 6,23 N 7,21
Gef. C 73,82 H 6,17 N 7,04 Molmasse 388 (MS)

3,4-Dihydro-pyrano[3,4-b][1]benzpyran-5(1H)-on (119b):

Eine Lösung von 0,66 g (2,5 mmol) 115b in 20 ml abs. Methanol wurde unter Eiskühlung mit Chlorwasserstoff gesättigt und 2 Stunden bei 0° C gehalten. Dann wurde das Solvens i. Vak. verdampft und der Rückstand in Diethylether aufgenommen. Die org. Phase wurde mit Wasser geschüttelt, getrocknet (Natriumsulfat) und i. Vak. eingeengt. Umkristallisation aus Methanol lieferte farblose Kristalle. Smp. 122 - 123,5° C. Ausb. 0,18 g (36 %). - IR: 2970, 1642, 1630, 1600 cm^{-1}.

$C_{12}H_{10}O_3$ (202,21) Ber. C 71,28 H 4,98
Gef. C 71,27 H 4,98 Molmasse 202 (MS)

3,4-Dihydro-[1]benzthiopyrano[2,3-c]pyran-5(1H)-on (119c):

a) Das bei 115c beschriebene Produktgemisch (1,43 g) aus 115c und 118 wurde in 40 ml abs. Methanol gelöst, die Lösung wurde mit Chlorwasserstoff gesättigt und an-

schließend ½ Stunde rückfließend erhitzt. Aus der (i. Vak.) eingeengten und kühl gestellten Reaktionslösung schieden sich farblose Kristalle ab. Ausb. 0,23 g.

b) Herstellung wie vorstehend aus 0,24 g (1 mmol) 118 (in 30 ml abs. Methanol) bei Raumtemperatur. Farblose Kristalle; Smp. 103° C. Ausb. 0,12 g (55 %) unumkristallisiert.- IR: 2920, 1605, 1580 cm^{-1}.

$C_{12}H_{10}O_2S$ (218,27) Ber. C 66,03 H 4,62 S 14,69
Gef. C 66,18 H 4,63 S 14,68 Molmasse 218 (MS)

3,4-Dihydro-1H-pyrano[3,4-b]chinol-5(10H)-on (119d)[g]:

Eine siedende Lösung von 0,88 g (3,5 mmol) 115d in 50 ml Ethanol wurde tropfenweise mit 2,45 g (14 mmol) Natriumdithionit (in 10 ml Wasser) versetzt. Nach einer Stunde rückfließenden Erhitzens ließ man Erkalten. Der in der Reaktionsmischung vorhandene Feststoff wurde isoliert und in der Siedehitze dreimal mit einer Ethylacetat/Ethanol-Mischung (1 : 1) extrahiert. Einengen der Extrakte und Umkristallisation aus Methanol lieferte farblose Kristalle. Smp. 320 - 330° C (Z). Ausb. 0,2 g (28 %). - IR: 1635, 1555, 1505 cm^{-1}.

$C_{12}H_{11}NO_2$ (201,22) Ber. C 71,63 H 5,51 N 6,96
Gef. C 70,90 H 5,59 N 6,99 Molmasse 201 (MS)

2,3,5,6-Tetrahydro-2-phenyl-pyrano[2,3-c]pyran-4(8H)-on (124):

4,0 g (17,4 mmol) 121 wurden in 500 ml Ameisensäure 3 Stunden rückfließend erhitzt. Die Ameisensäure wurde i. Vak. abgedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Farblose Kristalle; Smp. 68 - 71 %. Ausb. 1,65 g (41 %); wiederholte Nachkristallisation lieferte weitere 0,9 g (22 %). - IR: 1665, 1625, 1150 cm^{-1}.

$C_{14}H_{14}O_3$ (230,26) Ber. C 73,03 H 6,13
Gef. C 73,01 H 6,11 Molmasse 230 (MS)

5,6-Dihydro-2-phenyl-pyrano[2,3-c]pyran-4(8H)-on (125):

2,53 g (11 mmol) 124 und 3,18 g (14 mmol) 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-p-benzochinon wurden in 30 ml abs. Dioxan 12 Stunden rückfließend erhitzt. Nach Abkühlen und Zusatz von 100 ml Diethylether wurde filtriert und das Filtrat mit 100 ml Ethylacetat verdünnt. Die org. Lösung wurde mit 0,5 N Natronlauge (5x) und mit Wasser geschüttelt, getrocknet (Natriumsulfat) und i. Vak. eingeengt. Umkristallisation aus Methanol lieferte blaßgelbe Kristalle. Smp. 161 - 163° C. Ausb. 1,30 g (52 %). - IR: 1660, 1610, 1450 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2,63 (tt, J = 5,5/1,5 Hz, 2H), 3,93 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,53 (t, J = 1,5 Hz, 2H), 6,75 (s, 1H), 7,25 - 7,92 (m, 5H).

$C_{14}H_{12}O_3$ (228,25) Ber. C 73,67 H 5,30
Gef. C 73,34 H 5,29 Molmasse 228 (MS)

Zu Abschnitt 7.6.

5,6-Dihydro-4-(2-nitrophenylthio)-pyran-3(4H)-on (127):

2,58 g (15 mmol) Δ^3 101 in 15 ml abs. Methylenchlorid wurden bei -50 bis -40° C tropfenweise mit einer Lösung von 2,84 g (15 mmol) o-Nitrophenylsulfenylchlorid in 15 ml abs. Methylenchlorid versetzt. Dann wurde 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft und der Rückstand mit 50 ml Methanol versetzt. Unlösliches wurde abgetrennt und das Filtrat i. Vak. eingeengt. Umkristallisation aus Toluol lieferte gelbe Kristalle. Smp. 118 - 118,5° C. Ausb. 1,1 g (29 %). - IR: 2910, 1723, 1510 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,97 - 2,90 (m, 2H), 3,78 - 4,53 (m, 5H), 6,97 - 7,70 (m, 3H),

7,88 - 8,13 (m, 1H).

$C_{11}H_{11}NSO_4$ (253,27) Ber. C 52,17 H 4,38 N 5,53 S 12,66
Gef. C 52,03 H 4,41 N 5,60 S 12,65

Molmasse 253 (MS)

5-(Benzthiazolyl-2)-3-oxa-pentansäure (129)[8]:

Eine Lösung von 1,27 g (5 mmol) 127 in 100 ml Ethanol wurde in der Siedehitze erst mit 10 ml konz. Ammoniak und anschließend mit 2,61 g (15 mmol) Natriumdithionit (in 15 ml Wasser) versetzt. Es wurde noch eine Stunde rückfließend erhitzt und nach dem Abkühlen filtriert und das Filtrat i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wurde mit Diethylether gewaschen und in Wasser gelöst. Die Lösung wurde mit 2 N Salzsäure auf pH 2-3 eingestellt und mehrfach mit Chloroform extrahiert. Die getrockneten (Natriumsulfat) Chloroformextrakte wurden i. Vak. eingeengt. Umkristallisation aus Ethanol lieferte farblose Kristalle. Smp. 135 - 137° C. Ausb. 0,25 g (21 %). - IR: 1730, 1440 cm^{-1}.

$C_{11}H_{11}NSO_3$ (237,27) Ber. C 55,68 H 4,67 N 5,90 S 13,51
Gef. C 55,62 H 4,75 N 5,98 S 13,43

Molmasse 237 (MS)

5-(Benzthiazol-3-oxid-2-yl)-3-oxa-pentansäure (132)[8]:

Eine Suspension von 0,18 g (0,7 mmol) 127 in 15 ml Ethanol wurde bei Raumtemperatur mit 1,5 ml konz. Ammoniak versetzt (es trat eine Rotfärbung ein, die nach 10 min wieder verblaßte). Nach 2 Stunden wurde das Solvens i. Vak. verjagt, der Rückstand in Wasser gelöst, die Lösung auf pH 2-3 eingestellt und mit Chloroform extrahiert. Die getrockneten Extrakte wurden i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wurde aus Methanol umkristallisiert. Farblose Kristalle; Smp. 126 - 128° C.

Ausb. 0,12 g (68 %). - IR: 1735, 1210 cm^{-1}. - MS: m/e = 237 (M^+-16). - ^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ = 3,43 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,93 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,13 (s, 2H), 7,45 - 7,83 (m, 2H), 7,83 - 8,27 (m, 2H), 11,6 - 13,3 (1H, D_2O-Austausch).

$C_{11}H_{11}NSO_4$ (253,27) Ber. C 52,17 H 4,38 N 5,53 S 12,66
Gef. C 51,80 H 4,42 N 5,37 S 12,45

2-(2-Nitrophenylthio)-cyclohexanon (134):

Darstellung wie bei 127 durch Umsetzung von 13,6 g (80 mmol) 1-Trimethylsilyloxycyclohexen mit 15,2 g (80 mmol) o-Nitrophenylsulfenylchlorid bei -70° C bis -60° C. 1 Stunde bei -70° C und 3 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Nach dem Abdampfen des Solvens wurde aus Ethylacetat umkristallisiert. Gelbe Kristalle; Smp. 108 - 109° C. Ausb. 9,5 g (47 %). - IR: 2920, 1705, 1590 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,52 - 2,63 (m, 7H), 2,63 - 3,23 (m, 1H), 4,02 (t, 2H), 7,00 - 7,60 (m, 3H), 8,08 (dd, J = 8/1,5 Hz, 1H).

$C_{12}H_{13}NO_3S$ (251,30) Ber. C 57,35 H 5,21 N 5,57 S 12,76
Gef. C 57,12 H 5,22 N 5,58 S 12,70
Molmasse 251 (MS)

5-(Benzothiazol-3-oxid-2-yl)-pentansäure (135):

Eine siedende Mischung aus 18 ml H_2O und 2 ml Triethylamin wurde tropfenweise mit einer Lösung von 0,25 g (1 mmol) 134 in 1 ml Methylenchlorid versetzt, wobei man das Methylenchlorid durch den Kühler entweichen ließ. Nach dem Abdampfen des Solvens wurde mit Methylenchlorid und mit 0,5 N Salzsäure versetzt. Die org. Phase wurde nach dem Trocknen (Natriumsulfat) i. Vak. eingeengt und der Rückstand aus Ethylacetat umkristallisiert. Farblose Kristalle; Smp. 145 - 147° C. Ausb. 0,10 g (40 %). - IR: 1710, 1495 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ = 1,43 -

2,10 (m, 4H), 2,37 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,20 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 7,50 - 7,93 (m, 2H), 7,93 - 8,45 (m, 2H), 12,2 (breit, 1H, D_2O-Austausch).

$C_{12}H_{13}NO_3S$ (251,30) Ber. C 57,35 H 5,21 N 5,57 S 12,76
Gef. C 57,25 H 5,15 N 5,46 S 12,94
Molmasse 251 (MS)

5-(Benzothiazolyl-2)-pentansäure (136):

Eine Suspension von 0,5 g (2,0 mmol) 135 in 10 ml Wasser wurde bei 70° C mit einer Lösung von 1,39 g (8 mmol) Natriumdithionit in 25 ml Wasser versetzt. Nach ½ Stunde ließ man Abkühlen. Der vorhandene Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Ethylacetat umkristallisiert. Farblose Kristalle; Smp. 130 - 132° C. Ausb. 0,40 g (85 %). - IR: 1710, 1500 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,43 - 2,07 (m, 4H), 2,32 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,15 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 7,21 - 7,77 (m, 2H), 7,77 - 8,18 (m, 2H), 12,1 (breit, 1H, D_2O-Austausch).

$C_{12}H_{13}NO_2S$ (235,31) Ber. C 61,25 H 5,57 N 5,95 S 13,63
Gef. C 60,77 H 5,58 N 5,99 S 13,71
Molmasse 235 (MS)

Zu Abschnitt 8.

N-Cyclohexyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3(4H)-imin (139):

Eine Mischung aus 10 g (100 mmol) 16, 10,91 g (110 mmol) Cyclohexylamin und 50 ml abs. Benzol wurde nach Zusatz von 20 g Molekularsieb (4A) 60 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Molekularsieb wurde abgetrennt und die org. Mischung fraktioniert destilliert. Farblose Flüssigkeit; $Sdp._{0,05}$ 66 - 69,5° C. Ausb. 13,26 g (73 %). - IR: 1665, 1445 cm^{-1}.

$C_{11}H_{19}NO$ (181,28) Ber. C 72,88 H 10,56 N 7,73
Gef. C 72,81 H 10,58 N 7,65 Molmasse 181 (MS)

Zu Abschnitt 8.1.

Erzeugung des Lithioenamins 140 (kinetisch, thermodynamisch kontrolliert) und Acylierung mit Benzoesäureethylester; 2-Benzoyl/4-Benzoyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3(4H)-on - Verteilung (64a : 115a):

Nr.1. 0,51 g (5mmol) Diisopropylamin in 5 ml abs. Tetrahydrofuran wurden bei 0° C mit 5 mmol Methyllithium (etherische Lösung, 1,6 molar) versetzt. Die Lösung wurde noch 15 min bei dieser Temperatur gehalten und anschließend auf -20° C abgekühlt. Nach tropfenweisem Zusatz von 0,9 g (5 mmol) 139 rührte man 1 Stunde bei -20° C, kühlte auf -78° C ab und setzte eine Lösung von 0,75 g (5 mmol) Benzoesäureethylester in 2,5 ml abs. Tetrahydrofuran zu. Die Reaktionsmischung wurde 2 Stunden bei -78° C und 2 Stunden bei 0° C gehalten und nach Zusatz von 15 ml 2N Salzsäure und 50 ml Pentan noch 15 Stunden bei 0° C gerührt. Nach Sättigen der wäßrigen Phase mit Natriumchlorid wurde die org. Phase abgetrennt und i. Vak. eingeengt. Anhand des so gewonnenen Rückstandes wurde die Isomerenrelation bestimmt (NMR-spektroskopisch); 64a : 115a ≅ 0 : 1. Kristallisation aus Pentan lieferte 115a. Ausb. 0,4 g (39 %).

Nr. 2. Versuchsdurchführung wie bei Nr. 1. beschrieben; abweichend davon wurden 1,0 g (5,5 mmol) 139 eingesetzt und es wurde vor dem Zusatz des Benzoesäureethylesters (bei -78° C) zusätzlich 2 Stunden rückfließend erhitzt. 64a : 115a ≅ 0 : 1; Kristallisation aus Pentan lieferte 115a. Ausb. 0,22 g (22 %).

Nr. 3. 0,36 g (3,6 mmol) Diisopropylamin in 3 ml abs. Toluol wurden bei 0° C mit 3,6 mmol Butyllithium (1,6 molare Hexanlösung) versetzt. Die Lösung wurde 15 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf -20° C abgekühlt. Dann wurde nach tropfenweisem Zusatz von 0,54 g (3 mmol) 139 1 Stunde bei dieser Temperatur gehalten, anschließend auf -78° C abgekühlt und eine Lösung von 0,45 g (3,0 mmol) Benzoesäureethylester in 1 ml Toluol zugesetzt. Nach 2 Stunden bei -78° C und 2 Stunden bei 0° C wurde die Reaktionsmischung mit 15 ml Tetrahydrofuran und 12 ml 2 N Salzsäure versetzt und noch 12 Stunden bei 0° C und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die org. Phase wurde abgetrennt, mit Wasser geschüttelt und i. Vak. eingeengt. Anhand des so gewonnenen Rückstands wurde die Isomerenrelation bestimmt (NMR-spektroskopisch); 64a : 115a ≅ 1 : 1.

Nr. 4. Versuchsdurchführung wie bei Nr. 3. beschrieben; abweichend davon wurden 0,3 g (3,0 mmol) Diisopropylamin, 3 mmol Butyllithium und 0,71 g (3,9 mmol) 139 eingesetzt.
64a : 115a ≅ 1 : 1.

Nr. 5. Versuchsdurchführung wie bei Nr. 3.; abweichend davon wurden 0,3 g (3,0 mmol) Diisopropylamin, 3 mmol Butyllithium und 0,71 g (3,9 mmol) 139 verwendet, wurde 139 bei 0° C zugesetzt und die Mischung (vor dem Benzoesäureethylesterzusatz bei -78° C) 2,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. 64a : 115a ≅ 0 : 1.

Nr. 6. Versuchsdurchführung wie bei Nr. 3.; abweichend davon wurden 0,3 g (3,0 mmol) Diisopropylamin, 3 mmol Butyllithium und 0,71 g (3,9 mmol) 139 verwendet, wurde 139 bei 0° C zugesetzt und die Mischung (vor dem Benzoesäureethylesterzusatz bei -78° C) 3 Stunden rückfließend erhitzt. 64a : 115a ≅ 0 : 1.

Zu Abschnitt 8.2.

Erzeugung des Lithioenamins 140 (kinetisch kontrolliert) und Acylierung mit Benzoesäuredimethylamid; ?-Benzoyl/4-Benzoyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3(4H)-on - Verteilung (64a : 115a):

Eine Lösung von 1,06 g (10 mmol) Diisopropylamin in 10 ml abs. Tetrahydrofuran wurden unter Eiskühlung mit 10,5 mmol n-Butyllithium (1,6 molare Hexanlösung) versetzt, 15 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf -78° C abgekühlt. Man ließ 1,81 g (10 mmol) 139, verdünnt mit 1 ml abs. Tetrahdrofuran, zutropfen. Nach 1 ½ Stunden wurde die so bereitete Lithioenaminlösung (140) mit 1,49 g (10 mmol) Benzoesäuredimethylamid, gelöst in 2 ml abs. Tetrahydrofuran, versetzt. Nach 3 Stunden bei -78° C ließ man auf 0° C erwärmen und setzte 20 ml 2 N Salzsäure und 15 ml Pentan zu. Die Mischung wurde 12 h bei 0° C gerührt, die org. Phase wurde abgetrennt, mit 0,5 N Salzsäure geschüttelt und i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wurde bei 10^{-4} Torr und 100 - 110° C (Badtemperatur) destilliert. Das Destillat enthielt 64a und 115a in der Relation 83 : 17, Ausb.: 0,6 g (29 %).

5,6-Dihydro-2-(3,4,5-trimethoxybenzoyl)-2H-pyran-3(4H)-on (144):

Eine Lösung von 1,06 g (10,5 mmol) Diisopropylamin in 10 ml abs. Tetrahydrofuran wurde unter Eiskühlung mit 10,5 mmol Methyllithium (1,6 molare, etherische Lösung) versetzt, 20 min bei 0° C gerührt und anschließend auf -78° C abgekühlt. Bei -78° C ließ man 1,81 g (10 mmol) 139, verdünnt mit 1,5 ml abs. Tetrahydrofuran, zutropfen und nach 2 Stunden wurde die so bereitete Lithioenaminlösung (140) mit 2,39 g (10,0 mmol) 3,4,5-Trimethoxybenzoesäuredimethylamid, gelöst in 4 ml abs. Tetrahydrofuran, versetzt. Nach 19 Stunden bei -78° C und nach

Zusatz von 20 ml 2 N Salzsäure ließ man auf Raumtemperatur erwärmen. Es wurde noch 5 Stunden gerührt, dann die org. Phase abgetrennt, i. Vak. eingeengt und der Rückstand sc gereinigt (Füllhöhe 16 cm; Laufmittel = Ethylacetat : Methylenchlorid = 1 : 9; 20 ml-Fraktionen). Nach Verjagen des Solvens i. Vak. lieferten die Fraktionen 5 - 7 144 in Form blaßgelber Kristalle. Smp. 65 - 69° C. Ausb. 0,2 g (10 %) unumkristallisiert. - IR: 1570, 1500 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,77 - 2,30 (m, 2H), 2,43 - 2,73 (m, 2H), 3,87 (s, 9H), 4,03 (t, J = 5 Hz, 2H), 7,40 (s, 2H), 14,63 (s, 1H, D_2O-Austausch).

$C_{15}H_{18}O_6$ (294,30) Ber. C 61,22 H 6,16
Gef. C 61,44 H 6,27 Molmasse 294 (MS)

Zu Abschnitt 8.3.

3,4-Dihydro-10-methyl-2H-pyrano[3,2-b]chinolin (40c) und 2-(4-Methylchinolyl-2)-anilin (145):

Eine Lösung von 10,0 mmol Lithioenamin 140 (Herstellung wie bei 64a/115a, Abschnitt 8.2., beschrieben) wurde bei -78° C tropfenweise mit 1,35 g (10,0 mmol) o-Aminoacetophenon (in 1,5 ml abs. Tetrahydrofuran) versetzt und noch 2 Stunden bei -78° C und 2 Stunden bei 0° C gerührt. Nach Zusatz von 3,91 g (31,0 mmol) Oxalsäure (in 30 ml Wasser) bei 0° C und nach 12 stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde mit Methylenchlorid verdünnt und mit Natronlauge schwach alkalisiert. Die org. Phase wurde i. Vak. eingeengt und der Rückstand dc gereinigt (Laufmittel = Ethylacetat:Methylenchlorid = 1 : 9). Die Zone mit Rf = 0,30 wurde von der Platte entfernt und mit Methanol eluiert. Nach Verjagen des Solvens (i. Vak.) verblieb 40c. Ausb. 0,37 g (19 %) unumkristallisiert.

Analog ließ sich aus der Zone mit Rf = 0,73 145 gewinnen. Gelbe Nadeln (aus Cyclohexan); Smp. 79 - 80° C (Lit.[102]):

Smp. 83 - 84° C). Ausb. 0,5 g (43 %, unumkristallisiert). - MS: m/e = 234 (M^+).

3,4-Dihydro-10-methyl-2H-pyrano[3,2-b]chinolin (40c) und 3,4-Dihydro-5-methyl-1H-pyrano[3,4-b]chinolin (41c):

Versuchsdurchführung wie vorstehend beschrieben; abweichend davon wurde o-Aminoacetophenon bei -20° C zugetropft; die Lösung wurde dann 2 Stunden bei -20° C und 2 Stunden bei 0° C gerührt (vor der Hydrolyse). Aus der Zone mit Rf = 0,18 wurde 41c isoliert; Ausb. 0,13 g (7 %) unumkristallisiert.
Aus der Zone mit Rf = 0,28 wurde 40c isoliert; Ausb. 0,40 g (20 %) unumkristallisiert.

3,4-Dihydro-[1]benzpyrano[2,3-b]pyrano[2,3-e]pyrid-11(2H)-on (40d), 3,4-Dihydro-[1]benzpyrano[2,3-b]pyrano[4,3-e]-pyrid-6(1H)-on (41d) und 4-Oxo-4H-chromen-3-carbonitril (43):

Eine Lösung von 10 mmol Lithioenamin 140 (Herstellung wie bei 144, Abschn. 8.2., beschrieben) wurde tropfenweise mit einer Suspension von 0,94 g (5 mmol) 2-Amino-4-oxo-4H-chromen-3carbaldehyd in 25 ml abs. Tetrahydrofuran versetzt. Nach 2 Stunden bei -78° C und einer Stunde bei 0° C wurde mit 16 ml 2 N Salzsäure versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Neutralisation mit Natriumhydrogencarbonat und nach Verdünnen mit Diethylether wurde die org. Phase abgetrennt, mit Wasser gewaschen und i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wurde aus Methanol fraktioniert kristallisiert.

1. Kristallfraktion 40d und 41d (3 : 1); Ausb. 0,29 g (23 %).

2. Kristallfraktion 43; Ausb. 0,16 g (19 %).

Zu Abschnitt 8.4.

N-Protonierung des Lithioenamins 140;
5-(Cyclohexylamino)-3,4-dihydro-2H-pyran/3-(Cyclohexylamino)-5,6-dihydro-2H-pyran-Relation (Δ^2 146 : Δ^3 146)

a) nach Erzeugung von 140 unter kinetischer Kontrolle:

0,32 g (3,15 mmol) Diisopropylamin in 3 ml abs. Tetrahydrofuran wurden unter Eiskühlung mit 3,15 mmol Butyllithium (1,6 molare Hexanlösung) versetzt. Nach 15 Minuten bei Raumtemperatur wurde die Mischung auf -78° C abgekühlt, tropfenweise mit 0,54 g (3,0 mmol) 139 (in 0,5 ml abs. Tetrahydrofuran) versetzt und noch 2 Stunden bei -78° C gehalten. 0,48 g (15 mmol) abs. Methanol und 3 g Kaliumcarbonat wurden hinzugefügt, die Mischung wurde filtriert und rasch am Rotationsverdampfer eingezogen. Nach Zusatz von abs. Tetrachlorkohlenstoff wurde die Probe unverzüglich NMR-spektroskopisch vermessen.
Olefinsignale: δ = 5,78 ppm (s, Δ^2 146); δ = 4,23 ppm (t, Δ^3 146). Δ^2 146 : Δ^3 146 $\cong$ 1,0 : 1,7.

b) nach Erzeugung von 140 unter thermodynamischer Kontrolle:

3,0 mmol LDA-Lösung wurden wie bei a) hergestellt und bei -20° C mit 0,57 g (3,15 mmol) 139 (in 0,5 ml abs. Tetrahydrofuran) versetzt. Nach 2 Stunden bei Raumtemperatur wurde auf -78° C abgekühlt und wie bei a) weiter vorgegangen.
Olefinsignale: δ = 4,23 ppm (t, Δ^3 146).
Δ^2 146 : Δ^3 146 $\cong$ 0 : 1.

Zu Abschnitt 9.

4a,10a-Dihydro-5,10-diphenyl-5,10-epoxy-1H-naphto-[2,3-c]pyran-4(3H)-on (148; endo und exo):

a) Eine Mischung aus 0,98 g (10 mmol) 26a, 1,35 g (5 mmol) 1,3-Diphenylisobenzofuran und 2 ml Toluol wurde 3 Stunden rückfließend erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit Diethylether verdünnt und mit Wasser geschüttelt. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde die org. Phase i. Vak. eingeengt und der Rückstand fraktioniert aus Methanol kristallisiert. Der Feststoff der 1. Kristallfraktion wurde aus Methanol umkristallisiert. Farblose Kristalle (1. Diastereomer); Smp. 131 - 132° C. Ausb. 0,33 g (18 %). - IR: 1715, 1445 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2,82 - 4,04 (m, 5H), 4,30 (dd, J = 10,5/5 Hz, 1H), 6,88 - 7,93 (m, 14H). - ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 45,7 (d), 53,9 (d), 67,6 (t), 73,6 (t), 89,4 (s), 90,5 (s), 121,1 (d), 121,9 (d), 126,7, 127,0, 127,3, 128,0, 128,4, 128,6, 136,8 (s), 136,9 (s), 145,3 (s), 146,5 (s), 208,3 (s).

$C_{25}H_{20}O_3$ (368,41) Ber. C 81,50 H 5,47
Gef. C 81,64 H 5,46 Molmasse 368 (MS)

Der Feststoff der 2. Kristallfraktion wurde ebenfalls aus Methanol umkristallisiert. Farblose Kristalle (2. Diastereomer); Smp. 135 - 137° C. Ausb. 0,21 g (11 %). - IR: 1710, 1455 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2,63 - 4,03 (m, 3H), 3,70 (t, J = 4 Hz, 1H), 3,80 (s, 2H), 6,93 - 7,87 (m, 14H). - ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 47,0 (d), 57,7 (d), 66,4 (t), 74,6 (t), 91,0 (s), 91,4 (s), 118,7 (d), 119,0 (d), 125,8, 126,1, 127,1, 128,2, 128,5, 128,8, 135,0 (s), 135,9 (s), 147,1 (s), 147,7 (s), 208,1 (s).

$C_{25}H_{20}O_3$ (368,41) Ber. C 81,50 H 5,47
Gef. C 81,24 H 5,59 Molmasse 368 (MS).

b) 3,51 g (13 mmol) 1,3 Diphenylisobenzofuran und 1,91 g (11,5 mmol) 26a wurden unter Erwärmen in 3 ml Toluol gelöst. Es wurde 36 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, das Solvens i. Vak. verjagt und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Farblose Kristalle (Diastereomerenmischung). Ausb. 4,39 g (92 %).

5,10-Diphenyl-2H-naphto[2,3-c]pyran-4(3H)-on (149):
2,76 g (7,5 mmol) 148 wurden in 75 ml 85 proz. Phosporsäure 15 Stunden bei 50 - 60° C (Badtemperatur) suspendiert. Dann wurde mit Wasser verdünnt und mehrfach mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser geschüttelt, getrocknet (Natriumsulfat) und i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wurde aus Methanol umkristallisiert. Blaßgelbe Kristalle; Smp. 203 - 205° C. Ausb. 2,18 g (83 %). - IR: 1705, 1560 cm^{-1}.

$C_{25}H_{18}O_2$ (350,42) Ber. C 85,69 H 5,18
Gef. C 85,42 H 5,10 Molmasse 350 (MS)

6,13-Dihydro-7,12-diphenyl-benz[6,7]isochromeno[4,3-b]-indol (150):

0,7 g (2 mmol) 149 und 0,24 g (2,2 mmol) Phenylhydrazin wurden in 5 ml Eisessig 20 Stunden bei 60 - 70° C (Badtemperatur) suspendiert. Nach Verdünnen mit Methanol wurde die Reaktionsmischung abgekühlt und der vorhandene Feststoff isoliert. Gelbe Kristalle; Smp. 215 - 217° C (Z). Ausb. 0,72 g (85 %) unumkristallisiert. - IR: 3450, 1590 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 5,12 (s, 2H), 6,33 (breit, 1H), 6,68 - 7,72 (m, 18H).

$C_{31}H_{21}NO$ (423,51) Ber. C 87,92 H 5,00 N 3,31
Gef. C 87,87 N 5,06 N 3,33 Molmasse 423 (MS)

4. Literaturverzeichnis

1) E. Geoffry, Ann. Inst. Colon. Marseille 2, 1 (1895); Zit. nach: The Merck Index, 9. Auflage. Merck & Co., Inc., Rahway 1976, S. 1071.

2) H. D. Schweiger, Pharm. Ztg. 35, 1253 (1975).

3) R. J. Ashack, L. P. McCarty, R. S. Malek, F. R. Goodman u. N. P. Peet, J. Med. Chem. 23, 1022 (1980).

4) P. B. Anzeveno, J. Org. Chem. 44, 2578 (1979).

5) N. P. Peet u. S. Sunder, J. Heterocycl. Chem. 18, 1123 (1981).

6) E. V. Brandt, D. Ferreira u. D. G. Roux, J. Chem. Soc. Perkin Trans I, 1981, 514;
E. R. van Heerden, E. V. Brandt, D. Ferreira u. D. G. Roux, J. Chem. Soc., Perkin Trans I 1981, 2483.

7) J. P. Clayton, P. J. O'Hanlon u. N. H. Rogers, Tetrahedron Lett. 21, 881 (1980).

8) N. H. Rogers (Beecham Group Ltd.), D. O.S. 2706548 (1977), C. A. 87, 201313z (1977);
K. Isagai, Y. Ikeda u. H. Matsuki (Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.), Japan. Kokai 7770083 (1977), C.A. 87, 182603a (1977);
K. D. Barrow u. G. Mellows (Beecham Group Ltd.), D.O.S. 2227739 (1973), C.A. 78, 96086s (1973);
J. P. Clayton, N. H. Rogers (Beecham Group Ltd.), D.O.S. 2726618 (1977), C.A. 88, 170351z (1978).

9) A. P. Kozikowski, R. J. Schmiesing u. K. L. Sorgi, J. Am. Chem. Soc. 102, 6577 (1980);
A. P. Kozikowski, R. J. Schmiesing u. K. L. Sorgi, Tetrahedron Lett. 22, 2059 (1981).

10) D. S. Fullerton, C. M. Chen u. I. H. Hall, J. Med. Chem. 19, 1391 (1976).

11) G. A. Kraus u. K. Frazier, J. Org. Chem. 45, 4820 (1980) und dort zitierte Literatur.

12) T. K. Schaaf, Ann. Rep. Med. Chem. 12, 182 (1977); K. C. Nicolaou u. J. B. Smith, Ibid. 14, 178 (1979); K. C. Nicolaou, G. P. Gasic u. W. E. Barnette, Angew. Chem. 90, 360 (1978).

13) W. P. Schneider u. R. A. Morge, Tetrahedron Lett. 1976, 3283;
N. A. Nelson u. R. W. Jackson, Ibid. 1976, 3275;
R. C. Kelly, I. Schletter u. S. J. Stein, Ibid. 1974 3279;
E. J. Corey, M. Shibasaki u. J. Knolle, Ibid. 1977, 1625;
E. J. Corey, M. Shibasaki, J. Knolle u. T. Sugahava, Ibid. 1977, 789;
O. Hernandez, Ibid. 1978, 219.

14) M. F. Ansell, M. P. L. Caton, M. N. Paltreyman u. K. A. J. Stuttle, Tetrahedron Lett. 1979, 4497;
S. Ohuchida, N. Hamanaka u. M. Hayashi, Ibid. 1979, 3661;
E. J. Corey, J. W. Ponder u. P. Ulrich, Ibid. 1980, 137;
K. M. Maxey u. G. L. Bundy, Ibid. 1980, 445;
K. C. Nicolaou, R. L. Magolda u. D. A. Claremon, J. Am. Chem. Soc. 102, 1404 (1980).

15) T. K. Schaaf, D. L. Bussolotti, M. J. Parry u. E. J. Corey, J. Am. Chem. Soc. 103, 6502 (1981).

16) S. R. Ramadas u. J. Radhakrishnan, J. Ind. Res. 31, 145 (1972);
H. O. Huismann, Angew. Chem. 83, 511 (1971);
S. R. Ramadas, P. M. Chenchaiah, N. S. C. Kumar et al., Heterocycles 19, 861 (1982).

17) H. Smith, G. H. Douglas u. C. R. Walk, Experientia 20, 418 (1964).

18) G. Bakassian, F. Chizat, P. Sinou u. G. Descotes, Bull. Soc. Chim. Fr. 1969, 621.

19) K. Alder, F. H. Flock u. W. Zimmermann, Chem. Ber. 94, 1860 (1961).

20) J. Gore u. F. Guiques, Bull. Soc. Chim, Fr. 1970, 3521.

21) H. Budzkiewicz u. L. Grotjahn, Tetrahedron 28, 1881 (1972).

22) S. Wolff, W. L. Schreiber, A. B. Smith u. W. C. Agosta, J. Am. Chem. Soc. 94, 7797 (1972).

23) D. Descours, D. Anker u. H. Pacheco, C.R. Acad, Sc., Ser. C 279, 767 (1974).

24) S. Ikegami, J. I. Ohishi u. S. Akaboshi, Chem. Pharm. Bull. 23, 2701 (1975).

25) A. Groiller u. H. Pacheco, J. Heterocycl. Chem. 13, 853 (1976).

26) A. Croisy, A. Ricci, M. Jancevska, P. Jacquinon u. D. Balucand, Chem. Lett. 1976, 5.

27) G. D. Rees, J. K. Sugden u. N. J. van Abbe, Pharm. Acta Helv. 50, 451 (1975).

28) T. Sasaki, K. Hayakawa u. S. Nishida, Tetrahedron Lett. 1980, 3903.

29) T. E. Young u. L. J. Heitz, J. Org. Chem. 38, 1562 (1973).

30) M. Mühlstadt u. A. Zschunke, Chem. Ber. 101, 1052 (1968).

31) L. A. Aksanova, L. M. Sharkova, N. F. Kucherova u. V. A. Zagorevskii, Khim. Geterotsikl. Soedin 1973, 315

32) J. A. Hirsch u. A. A. Jarmas, J. Org. Chem. 43, 4106 (1978).

33) G. Zweifel u. J. Plamondon, J. Org. Chem. 35, 898, (1970).

34) H. C. Brown u. G. Zweifel: "Hydration of Olefins, Dienes and Acetylenes via Hydroboration". In: Organic Reactions, Vol. 13. John Wiley & Sons, Inc., New York - London - Sydney 1963, S. 32.

35) D. S. Tarbell u. J. R. Hazen, J. Am. Chem. Soc. 91, 7657 (1969).

36) K. Skinnemoen u. K. Undheim, Act. Chem. Scand,. Ser.B 34, 295 (1980).

37) D. Vorländer u. K. Hobohm, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 29, 1836 (1896).

38) R. Mayer, Chem. Ber. 88, 1853 (1955).

39) R. C. Elderfield: "The Chemistry of Quinoline". In: R. C. Elderfield (ed;): Heterocyclic Compounds, Vol. 4. John Wiley & Sons, Inc., New York - London 1952, S. 45.

40) G. Kempter u. S. Hirschberg, Chem. Ber. 98, 419 (1965).

41) F. Eiden u. H. Haverland, Naturwissenschaften 52, 513 (1965).

42) U. Petersen u. H. Heitzer, Justus Liebigs Ann. Chem. 1976, 1659.

43) Y. Kavase u. K. Sakashita, Bull. Chem. Soc. Japan 35, 1869 (1962).

44) G. Stork, R. Terell u. J. Szmuskovicz, J. Am. Chem. Soc. 76, 2029 (1954).

45) G. Stork u. H. K. Landesman, J. Am. Chem. Soc. 78, 5128 (1956).

46) A. G. Cook: Enamines; Their Synthesis Structure And Reactions. Marcel Dekker, Inc., New York 1969.

47) Lit. 46) Kap. 8

48) F. A. Buiter, J. H. Sperna Weiland u. H. Wynberg, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 83, 1160 (1964).

49) S. Danishefsky u. R. Cavanaugh, J. Org. Chem. 33, 2959 (1968).

50) W. D. Gurowitz u. M. A. Joseph, J. Org. Chem. 32, 3289 (1967).

51) M. E. Kuehne u. T. Garbacik, J. Org. Chem. 35, 1555 (1970).

52) K. Nagarajan u. S. Rajappa, Tetrahedron Lett. 1969, 2293.

53) S. Rajappa, Tetrahedron 37, 1453 (1981).

54) L. M. Jackman u. S. Sternhell: Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spetroscopy in Organic Chemistry, 2. Auflage. Pergamon Press, Oxford 1969, S. 188 - 189.

55) G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuskovicz u. R. Terrell, J. Am. Chem. Soc. 85, 207 (1963).

56) L. Birkofer, S. M. Kim u. H. D. Engels, Chem. Ber. 95, 1495 (1962).

57) C. L. Mao, C. R. Hauser et. al., J. Org. Chem. 34, 1425 (1969).

58) S. Hünig, E. Benzing u. E. Lücke, Chem. Ber. 90, 2833 (1957).

59) D. Seebach, V. Ehrig und M. Teschner, Justus Liebigs Ann. Chem. 1976, 1357.

60) Lit. 46) S. 135

61) H. Dobinsky, Dissertation, FU Berlin, Berlin 1973.

62) P. Rosenmund, W. H. Haase, J. Bauer u. R. Frische, Chem. Ber. 106, 1459 (1973).

63) E. Mohr u. F. Köhler, Chem. Ber. 40, 998 (1907).

64) R. E. Brown u. D. M. Lustgarden (Warner-Lambert Co.) US-Pat. 4, 013, 771 (1977), C.A. 87, 23049h (1977).

65) G. Liso, P. Marchini u. A. Reho, Phosphorus and Sulfur 2, 117 (1976).

66) M. E. Kuehne, J. Org. Chem. 28, 2124 (1963).

67) S. Hünig, E. Benzing u. K. Hübner, Chem. Ber. 94, 486 (1961).

68) F. Eiden, Arch. Pharm. 295, 607 (1962) und dort zitierte Literatur.

69) F. Eiden, Arch. Pharm. 293, 404 (1960).

70) F. Eiden u. I. Kochs, Planta Med. 15, 81 (1967).

71) J. W. J. Still, N. Plavac, D. M. Mckinnon u. M. S. Chauhan, Can. J. Chem. 54, 280 (1976).

72) C. Herdeis, Dissertation, LMU München, München 1975.

73) M. E. Kuehne, J. Am. Chem. Soc. 84, 837 (1962).

74) J. K. Rasmussen, Synthesis 1977, 91 und dort zitierte Literatur.

75) M. T. Reetz, Angew. Chem. 94, 97 (1982).

76) N. A. Meanwell u. C. R. Johnson, Synthesis 1982, 283.

77) G. Stork, P. F. Hudrlik, J. Am. Chem. Soc. 90, 4464 (1968).

78) H. O. House, L. J. Czuba, M. Gall u. H. D. Oswald, J. Org. Chem. 34, 2324 (1969).

79) H. Emde, A. Götz, K. Hoffmann u. G. Simchen, Justus Liebigs Ann. Chem. 1981, 1643.

80) J. D'Angelo, Tetrahedron, 32, 2979 (1976).

81) H. O. House, Rec. Chem. Prog. 28. 98 (1967).

82) T. Mukaiyama, K. Banno u. K. Narasaka, J. Am. Chem. Soc. 96, 7503 (1974).

83) T. Mukaiyama, Angew. Chem. 89, 858 (1977).

84) M. Stiles, R. Winkler, Y. Chang u. L. Traynor, J. Am. Chem. Soc. 86, 3337 (1964).

85) Lit. 46) Kap. 6.

86) J. Colonge u. G. Descoles, Org. Chem. Ser. Monogr., Vol. 8, 245 (1967).

87) W. Winkler, Dissertation, LMU München, München 1982.

88) H. Volkmann: Handbuch der Infrarotspektroskopie , Verlag Chemie, Weinheim 1972, S. 336.

89) E. Pretsch, T. Clerc, J. Seibl u. W. Simon: Tabellen zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen mit spektroskopischen Methoden. Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York 1976.

90) S. Murai, Y. Kuroki, K. Hasegawa u. S. Tsutsumi, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1972, 946.

91) I. Kopka, M. W. Rathke, J. Org. Chem. 46, 3771 (1981).

92) D. Seebach, T. Weller, G. Protschuk, A. K. Beck u. M. S. Hoekstra, Helv. Chim. Acta 64, 716 (1981).

93) H. O. House, R.A. Auerbach, M. Gall u. N. P. Peet, J. Org. Chem. 38, 514 (1973).

94) H. Brintzinger u. M. Langheck, Chem. Ber. 86, 551 (1953).

95) B. M. Trost und T. N. Salzmann, J. Am. Chem. Soc. 95, 6840 (1973).

96) D. Seebach u. M. Teschner, Tetrahedron Lett. 1973, 5113.

97) A. R. Katritzky u. J. M. Lagowski, Org. Chem. Ser. Monogr., Vol. 19, 120 (1971).

98) G. Stork, S. R. Dowd, J. Am. Chem. Soc. 85, 2178 (1963).

99) G. Wittig, H. D. Frommeld u. P. Suchanek, Angew. Chem. 75, 978 (1963).

100) G. Wittig u. H. D. Frommeld, Chem. Ber. 97, 3548 (1964).

101) G. Wittig u. P. Suchanek, Tetrahedron 1966, 347.

102) Beilstein: Handbuch der organischen Chemie, Hauptwerk Bd. XXII, 4. Aufl. Springer-Verlag, Berlin 1935 S. 469.

103) R. Knorr, P. Löw, J. Am. Chem. Soc. 102, 3241 (1980).

104) L. F. Fieser u. M. Fieser: Reagents for Organic Synthesis, Bd. 1. John Wiley und Sons, Inc. New York - London - Sydney 1967, S. 342.

105) J. March: Advanced Organic Chemistry, Sec. Ed. Mc Graw-Hill Inc., New York 1977, S. 764.

Lebenslauf:

Klaus Th. Wanner	geboren am 17. März 1954 in Schrobenhausen/Obb. als drittes Kind des Bauingenieurs Georg Wanner und seiner Ehefrau Helene, geb. Knöpfle; seit 1978 verheiratet mit Waltraud, geb. Gruber, ein Kind.
Schulbildung:	1960 - 1964 Grundschule in Schrobenhausen; 1964 - 1973 Gymnasium Schrobenhausen; Juni 1973 Reifeprüfung.
Studium:	WS 1973/1974 - SS 1978 Chemie-studium an der Technischen Universität München; WS 1978/1979 Diplomarbeit in org. Chemie; März 1979 Chemie-Diplom. WS 1978/1979 - WS 1980/1981 Pharmazie-studium an der Ludwig-Maximilians-Universität München; Mai 1981 Pharmazeutische Prüfung, 2. Abschnitt.
Promotion:	Seit Mai 1979 unter Anleitung von Prof. Dr. F. Eiden; ab Mai 1981 vollbesch. wiss. Hilfskraft am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Ludwig-Maximilians-Universität München.

D. GRÄBNER
DISSERTATIONS U OFFSETDRUCKEREI

Gotenstraße 3
8602 Altendorf bei Bamberg
Telefon: 09545/8791